

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Management von Knieprotheseninfektionen mit großem  
Knochenverlust unter Verwendung eines statischen Spacers mit  
intramedullärer Verankerung**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Hipfl

aus Linz, Österreich

Datum der Promotion: 18.09.2020

# **Inhaltsverzeichnis**

<b>1. Abstract (Deutsch)</b>	<b>2</b>
<b>2. Abstract (Englisch)</b>	<b>3</b>
<b>3. Einleitung</b>	<b>4</b>
3.1. Die periprothetische Infektion	4
3.2. Pathogenese und Einteilung	4
3.3. Definition und Diagnostik	6
3.4. Der zweizeitige Knieprothesenwechsel	8
<b>4. Studienziel</b>	<b>13</b>
<b>5. Material und Methodik</b>	<b>13</b>
<b>6. Ergebnisse</b>	<b>17</b>
<b>7. Diskussion</b>	<b>19</b>
<b>8. Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>21</b>
<b>9. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>22</b>
<b>10. Literaturverzeichnis</b>	<b>22</b>
<b>11. Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>27</b>
<b>12. Auszug aus der Journal Summary List</b>	<b>29</b>
<b>13. Publikation</b>	<b>30</b>
<b>14. Lebenslauf</b>	<b>38</b>
<b>15. Publikationsliste</b>	<b>40</b>
<b>16. Danksagung</b>	<b>41</b>

## 1. Abstract (Deutsch)

**Fragestellung:** Der zweizeitige Prothesenwechsel mit Verwendung eines temporären, antibiotikahaltigen Spacers gilt als Goldstandard für die Behandlung der chronisch infizierten Knie totalendoprothese (KTEP). Bei Vorliegen großer Knochendefekte haben sich statische Spacer mit intramedullärer Verankerung bewährt. Ziel dieser Studie war es, die bakterielle Besiedelung der diaphysär verankerten Spacerstangen zu analysieren sowie das infektfreie Überleben, Komplikationen und Risikofaktoren für ein Therapieversagen zu bestimmen.

**Material und Methoden:** 97 Patienten, welche bei infizierter KTEP mit ausgeprägtem Knochendefekt (AORI $\geq$ 2B) einen zweizeitigen Wechsel erhielten, wurden eingeschlossen. In allen Fällen wurden nach Prothesenausbau und radikalem Débridement, Stahlstangen eines AO-Fixateurs in beide Markräume eingeführt, auf Gelenkniveau konnektiert und der Gelenkraum mit antibiotikahaltigem Knochenzement ausgefüllt. Die mittlere Verweildauer des Spacers betrug 9 Wochen (6-24). Die Spacerstangen wurden mittels Sonikation analysiert. Das Therapieversagen wurde nach dem modifizierten Delphi-Konsensus definiert. Das mittlere Follow-up betrug 41 Monate (27–56).

**Ergebnisse:** Bei allen Patienten konnte ein stabiles Kniegelenk ohne mechanische Komplikationen im Intervall erzielt werden. In nur zwei Fällen (2%) konnten auf den Spacerstangen Erreger nachgewiesen werden und keiner dieser Patienten erlitt eine Reinfektion. Insgesamt benötigten 9 Patienten (9%) einen Spacerwechsel, 3 Patienten (3%) hatten eine Reinfektion mit dem gleichen Erreger, 9 Patienten (9%) mit einem neuen Erreger und ein Patient (1%) verstarb frühpostoperativ nach KTEP-Reimplantation. Folglich trat bei 22 von 97 Patienten (23%) ein Therapieversagen auf. Patienten mit schlechterem Host- und Lokalstatus hatten ein signifikant höheres Risiko für eine Reinfektion ( $p=0.04$  und  $p=0.03$ ). Es waren keine Amputationen notwendig und alle Patienten hatten zum letzten Follow-up eine KTEP implantiert, wobei 2 Patienten eine antibiotische Langzeit-Suppression erhielten.

**Schlussfolgerung:** Die Verwendung von statischen Spacern mit intramedullärer Verankerung stellen ein sicheres Verfahren dar, mit welchem das Kniegelenk ohne mechanische Komplikationen im Intervall belastet werden kann. Die meisten Reinfektionen wurden durch neue Erreger verursacht und Immun- und Weichteilstatus scheinen den Therapieerfolg maßgeblich zu beeinflussen.

## 2. Abstract (Englisch)

**Background:** Two-stage revision with static antibiotic spacers is the preferred treatment for chronically infected total knee arthroplasty (TKA) associated with severe bone loss. Intramedullary rods to reinforce static spacers have been described. On those, however, bacterial colonization may occur and hamper infection control. This study reports the microbiological findings on the spacer rods and the treatment outcome among these patients.

**Methods:** We reviewed 97 infected TKA with extensive bone loss treated with antibiotic-loaded cement spacers reinforced with intramedullary rods. Mean interim period with the spacer in situ was 9 weeks (range: 6-24 weeks). Intraoperative cultures and sonicated spacer rods were analyzed. Mean follow-up after TKA reimplantation was 41 months (range: 27-56 months). Treatment success was defined using the modified Delphi consensus criteria.

**Results:** In all patients, a stable knee joint with no mechanical failures in the interim period was achieved. Sonication cultures of the removed spacer rods were positive in only 2 cases (2%), and none of them failed. Overall, twenty-two patients (23%) had treatment failure, including 3 reinfections caused by the same organism, 9 reinfections caused by a different organism, 9 patients required interim spacer exchange, and 1 patient died in the early postoperative course after TKA reimplantation. Host and limb status was significantly worse in patients who sustained reinfection. At the latest follow-up, all patients had a TKA in place, and 2 patients received chronic antibiotic suppression.

**Conclusion:** Two-stage revision with the use of intramedullary rods is a safe treatment for chronically infected TKA with severe bone loss eliminating mechanical complications in the interim period. Most reinfections grew different organisms compared with initial infection. Compromised hosts and extremities may be subjected to chronic antibiotic suppression.

### 3. Einleitung

#### 3.1. Die periprothetische Infektion

Die endoprothetische Versorgung des Kniegelenks ist ein etabliertes Operationsverfahren in der Therapie der Kniegelenksarthrose und gehört zu den am häufigsten durchgeführten orthopädischen Eingriffen. In Deutschland werden jährlich etwa 190.000 Knieendoprothesen (KTEP) implantiert, die Tendenz ist steigend [1]. Diese Entwicklung ist unter anderem auf die steigende Lebenserwartung, das hohe Aktivitätsniveau bis ins Alter, aber auch auf die Zunahme der Adipositas in der Bevölkerung zurückzuführen, da diese Faktoren die Entstehung der Kniegelenksarthrose wesentlich beeinflussen [1-5]. Die periprothetische Infektion (PPI) zählt zu den gefürchtetsten Komplikationen und den führenden Versagensursachen der KTEP-Implantation [6-8]. Sie ist mit einer hohen Morbidität in Form von Schmerzen, Folgeoperationen und möglicher Amputation verbunden sowie erhöhter Mortalität und verursacht dadurch enorme Kosten für das Gesundheitssystem [9-12]. Die Infektionsrate beträgt etwa 1-3% bei Primärimplantation und nimmt bei Revisionseingriffen mit 3-10% deutlich zu [9,10,13,14]. Darüber hinaus dürfte die tatsächliche Inzidenz der PPI aufgrund von nicht erkannten, sog. „low-grade“-Infektionen deutlich höher sein [15,16]. Mit zunehmender Anzahl von KTEP-Implantationen und steigender Lebenserwartung der Bevölkerung ist mit einer Zunahme der PPI zu rechnen [12]. Daher ist die Optimierung der Therapiekonzepte und Evaluierung durch Studien von höchster Relevanz.

#### 3.2. Pathogenese und Einteilung

Die Infektion einer KTEP kann auf drei Wege erfolgen [14,17-19]:

***Perioperative Besiedelung der Prothese.*** Diese Infektionen manifestieren sich entweder früh (innerhalb der ersten 3 Monate) mit akuten lokalen und systemischen Infektionszeichen oder verzögert (zwischen 3 und 24 Monate), seltener auch später [19]. Während frühe Infektionen typischerweise durch hoch-virulente Erreger (z.B. *Staphylococcus aureus*, Streptokokken, Enterokokken) verursacht werden, sind verzögerte Infektionen meist durch niedrig-virulente Erreger (z.B. koagulase-negative Staphylokokken, *Cutibacterium acnes*) bedingt [18,19].

**Hämatogene Besiedelung** durch Streuung des Erregers von einem anderen Infektionsherd. Diese Infektionen präsentieren sich meist akut (<3 Wochen Symptombdauer nach unauffälligem postoperativem Verlauf) [7,19]. Zu typischen Streuherden gehören Infektionen der Weichteile (z.B. *Staphylococcus aureus*), der Atemwege (z.B. Pneumokokken), des Darmes (z.B. Salmonellen, *Bacteroides*, *Streptococcus galloyticus*) oder der Harnwege (z.B. *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*). Außerdem kann im Rahmen einer zahnärztlichen Behandlung eine Streuung auftreten (z.B. vergrünende Streptokokken) [18-20]. Bei infiziertem intravaskulärem Device (z.B. Herzschrittmacher, Kunstherzklappe, venöser Port oder intravaskulärer Katheter) können auch niedrig-virulente Erreger (z.B. *Staphylococcus epidermidis*) auf die Prothese streuen [18,19].

**Direkte (per continuitatem) Besiedelung** durch Kontakt der Prothese mit der Außenwelt (z.B. Hautdefekt, offene periprothetische Fraktur) oder mit einem benachbarten Infektionsherd (z.B. infiziertes Hämatom, Spondylodiszitis mit Abszess im Musculus iliopsoas) [18-20].

Die Erreger sind bei der PPI nicht nur in planktonischer (freilebender) Form vorhanden, sondern wachsen vor allem in sessiler Form auf der Implantatoberfläche als Biofilm [7,21]. Die Mikroorganismen befinden sich dabei in einem reduzierten metabolischen Stadium und teilen sich deutlich langsamer [7,22]. Aus diesem Grund sind konventionelle Kulturen der Gelenkflüssigkeit oder des periprothetischen Gewebes häufig falsch negativ [23]. Bereits eine kleine Anzahl von Bakterien (100–1000 Bakterien) ist ausreichend, um auf Fremdmaterial einen Biofilm zu bilden [7,24,25]. In Form eines Biofilmes verschaffen sich die Bakterien einen Schutz vor der körpereigenen Abwehr und werden für Antibiotika weniger empfindlich [7,18,19,26].

Die **Einteilung der PPI** erfolgt in der Regel nach dem Zeitpunkt der klinischen Manifestation und Symptombdauer (**Tab. 1**) [7,14,19]. Bei **akuten Infektionen** mit Manifestation der Infektion innerhalb von 4 Wochen nach der Operation oder Symptombdauer <3 Wochen (bei hämatogenen oder per continuitatem Infektionen) ist es möglich, den frühen (unreifen) Biofilm ohne Prothesenwechsel zu beseitigen [7,19]. Die Identifikation und Behandlung des Primärfokus sowie die Vorbeugung von Rezidiven ist entscheidend für den Therapieerfolg. In allen anderen Situationen spricht man von einer **chronischen Infektion**, bei welcher ein reifer Biofilm vorhanden ist und eine Heilung nur mit einem kompletten Prothesenwechsel erzielt werden kann [7,14,19].

<b>Tab. 1 Einteilung der periprothetischen Infektion (PPI) (adaptiert nach [7,14,18,19])</b>		
	<b>Akut</b>	<b>Chronisch</b>
<b>Pathogenese</b>		
perioperativ	früh postoperativ (< 4 Wochen nach Operation)	verzögert; "low-grade" Infektion (> 4 Wochen nach Operation)
hämatogen <i>oder</i> per continuitatem	< 3 Wochen Symptombdauer	> 3 Wochen Symptombdauer
<b>Biofilm</b>	Unreif	Reif
<b>Klinik</b>	Akute Schmerzen, Fieber, Rötung, Wundsekretion, Schwellung	Chronische Schmerzen, Prothesenfrühlockerung, Fistel
<b>Erreger</b>	Häufig hoch-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , Streptokokken, Enterokokken, gramnegative Bakterien (z.B. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Häufig niedrig-virulent: koagulase-negative Staphylokokken (z.B. <i>Staphylococcus epidermidis</i> ), Anaerobier (z.B. <i>Cutibacterium acnes</i> )
<b>Behandlung</b>	Débridement und Prothesenerhalt (mit Wechsel der mobilen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

### 3.3. Definition und Diagnostik

Eine einheitliche Definition für die PPI existiert bislang nicht, daran änderten auch die Konsensus-Konferenzen im Jahr 2013 und 2018 nichts, welche mit dem Ziel eine Standardisierung von Diagnostik und Therapie der PPI durchgeführt wurden [27,28]. Deshalb ist der Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Arbeitsgruppen nach wie vor limitiert und evidenzbasierte Behandlungsleitlinien fehlen.

Die von der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) vorgeschlagenen Kriterien für die Diagnose der PPI, welche auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden, sind in **Tab. 2** zusammengefasst [7,14,19].

<b>Tab. 2 Definition der periprothetischen Infektion (PPI): Vorliegen einer periprothetischen Infektion bei <math>\geq 1</math> erfülltem Kriterium (adaptiert nach [7,14,18,19])</b>	
<b>Untersuchung</b>	<b>Kriterium</b>
<i>Klinik</i>	Fistel <i>oder</i> Eiter um die Prothese
<i>Zellzahl im Punktat<sup>a</sup></i>	$>2000/\mu\text{l}$ Leukozyten <i>oder</i> $>70\%$ Granulozyten (polymorphnukleäre Zellen)
<i>Histologie</i>	Akute Entzündung im periprothetischen Gewebe <sup>b</sup>
<i>Mikrobiologie</i>	Erregernachweis in - Synovialflüssigkeit <i>oder</i> - $\geq 1$ Gewebeprobe bei hoch-virulenten Erregern (z.B. <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> ) <i>oder</i> - $\geq 2$ Gewebeproben bei niedrig-virulenten Erregern <i>oder</i> - Sonikat $\geq 50$ Kolonien/ml[29]
<sup>a</sup> Bei rheumatischer Arthropathie, Luxationen, periprothetischer Fraktur und 6 Wochen postoperativ nicht verwertbar.	
<sup>b</sup> Akute Entzündung definiert als $\geq 2$ Granulozyten pro high-power Gesichtsfeld (= Typ 2 oder 3 nach Krenn und Morawietz [30]).	

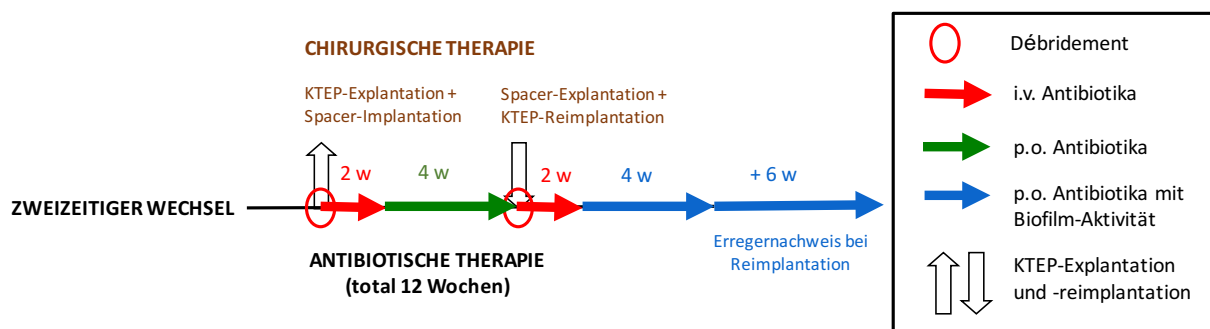
Zwei klinische Kriterien können die PPI bereits präoperativ beweisen: eine Wunddehiszenz mit eitriger Sekretion sowie eine Fistel im Bereich der Prothese [14]. Eine positive Mikrobiologie ist für die Diagnose nicht zwingend notwendig und erhöhte Entzündungsparameter wie Leukozytenzahl oder C-reaktives Protein (CRP) können richtungsweisend sein, sind jedoch bei low-grade-Infektionen oft normwertig [14,31,32]. Zytologische und histologische Methoden (Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit, Histologie des periprothetischen Gewebes) haben in der Regel eine höhere Sensitivität als mikrobiologische Untersuchungen, insbesondere bei vorausgegangener Antibiotikatherapie [14,31]. Der Nachweis von niedrig-virulenten Erregern in nur einer von fünf Gewebeproben (koagulasenegative Staphylokokken, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium acnes*) kann für eine Kontamination sprechen, sofern kein anderes Kriterium erfüllt ist. Bei hoch-virulenten Erregern (*Staphylococcus aureus* oder *Escherichia coli*) ist hingegen der Nachweis in nur einer Probe meist klinisch relevant [8]. Durch Sonikation des ausgebauten Prothesenmaterials können die Mikroorganismen von der Oberfläche des Implantates abgelöst und nachgewiesen werden [29,33]. Die Sensitivität ist dabei insbesondere bei vorheriger Antibiotikatherapie besser als bei konventionelle Gewebeproben, da die im Biofilm geschützten Bakterien trotz Antibiotika überleben und diese dann in der Sonikationsflüssigkeit nachweisbar sind [34]. Neue Biomarker in der Synovialflüssigkeit (z.B. alpha-Defensin) werden zurzeit noch klinisch geprüft [35]. Molekulare Methoden, wie die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR), befinden sich ebenfalls noch in der Phase der klinischen Validierung [36].



Bildgebende Verfahren haben in der Diagnosestellung der PPI einen untergeordneten Stellenwert. Frühzeitige radiologische Auffälligkeiten (z.B. Prothesenlockerung, Ossifikationen) können richtungsweisend sein [37]. Ein konventionelles Röntgenbild reicht zur Planung der Operation meist aus, eine Computer- oder Magnetresonanztomographie ist zur Beurteilung der Knochensubstanz, bei Verdacht auf Abszedierung oder zur Fokussuche sinnvoll. Sowohl mit der 3-Phasen-Skelettszintigraphie als auch der Positronen-Emissions-Tomographie ist eine Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Prothesenlockerung nicht möglich. Daher sind nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnosestellung einer PPI nicht geeignet [38].

### 3.4. Der zweizeitige Knieprothesenwechsel

Bei der chronischen PPI stellt der zweizeitige Prothesenwechsel unter Verwendung eines temporären, antibiotikahaltigen Polymethylmethacrylat (PMMA)-Platzhalters (Spacer) den therapeutischen Goldstandard dar [8,39-42]. Dieses Vorgehen beinhaltet die Explantation der Knieprothese mit aggressivem Débridement und Implantation eines antibiotikabeladenen PMMA-Spacers gefolgt von einem prothesenfreien Intervall mit systemischer antimikrobieller Therapie und anschließender KTEP-Reimplantation. Die Gesamtdauer der systemischen antimikrobiellen Therapie beträgt in der Regel zwölf Wochen (**Abb. 1**).



**Abb. 1** Schematische Darstellung des Therapiealgorithmus (nach [43])

Nach KTEP-Explantation und Spacer-Implantation wird zunächst eine Reduktion der Bakterienzahl erzielt und erst nach Implantation der neuen KTEP wird eine biofilmaktive Therapie eingesetzt. In den ersten ein bis zwei Wochen postoperativ werden die Antibiotika parenteral appliziert und nach Vorliegen der mikrobiologischen Befunde sowie bei trockenen Wundverhältnissen wird auf eine orale Therapie umgestellt. Ein antibiotisches Fenster („drug holidays“) mit Gelenkpunktion und erneuten Biopsien vor KTEP-Reimplantation wird aufgrund

der eingeschränkten Aussagekraft nicht mehr durchgeführt [44]. In der Annahme, dass die Infektion im Intervall nicht vollständig eradiziert werden kann, wird nach KTEP-Reimplantation für mindestens weitere sechs Wochen maximal bakterizid und biofilmaktiv behandelt (**Abb. 1**). Als einziges biofilmaktives Antibiotikum für die meisten grampositiven Erreger (Staphylokokken, Streptokokken, *Cutibacterium acnes*) spielt Rifampicin eine tragende Rolle [7,45]. Aufgrund des Risikos einer Resistenzentwicklung soll Rifampicin nicht im prothesefreien Intervall, bei offenen Wunden oder liegenden Drainagen sowie als Monotherapie eingesetzt werden [46]. Eine therapeutische Herausforderung stellen die sogenannten Problemerreger dar, für welche kein biofilmaktives Antibiotikum verfügbar ist [7]. In **Tab. 3** ist die empfohlene **systemische Antibiotikatherapie** nach Erregernachweis und Resistenzprüfung zusammengefasst [7,19].

<b>Tab. 3 Empfohlene gezielte Antibiotikatherapie (nach Erregeridentifikation und antimikrobieller Resistenzprüfung) (adaptiert nach [7,18,19])</b>			
<b>Erreger</b> (rot: Problemerreger)	<b>Antibiotikum</b> (Empfindlichkeit überprüfen)	<b>Dosis</b> (blau: Nierenadaption)	
<b>Staphylococcus spp.</b>			
- Oxacillin-/Methicillinempfindlich	Flucloxacillin <sup>a</sup> (oder Fosfomycin)	4x2g (3x5g)	i.v. i.v.
	+ Rifampicin <sup>b</sup> für 2 Wochen, dann (abhängig vom Antibiogramm)	2x450mg	p.o.
	- Levofloxacin oder	2x500mg	p.o.
	- Cotrimoxazol oder	3x960mg	p.o.
	- Doxycyclin oder	2x100mg	p.o.
- Fusidinsäure	3x500mg	p.o.	
	+ Rifampicin <sup>b</sup>	2x450mg	p.o.
- Oxacillin-/Methicillinresistent	Daptomycin oder Vancomycin <sup>c</sup> (oder Fosfomycin)	1x8mg/kg 2x1g (3x5g)	i.v. i.v. i.v.
	+ Rifampicin <sup>b</sup>	2x450mg	p.o.
für 2 Wochen, dann gleiche Kombination wie für Oxacillin-/Methicillinempfindliche Staphylokokken			
<b>- Rifampicin-resistent</b>	Vancomycin oder Daptomycin für 2 Wochen, dann: Langzeitsuppression für ≥1 Jahr, abhängig von Empfindlichkeit (z.B. Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Clindamycin)		
<b>Streptococcus spp.</b>	Penicillin G <sup>a</sup> oder Ceftriaxon für 2 Wochen, dann Levofloxacin oder Amoxicillin	4x5 Mio. U 1x2g  2x500mg 3x1000mg	i.v.

<b>Tab. 3 (Fortsetzung)</b>			
<b>Erreger</b> (rot: Problemerreger)	<b>Antibiotikum</b> (Empfindlichkeit überprüfen)	<b>Dosis</b> (blau: Nierenadaption)	
<b>Enterococcus spp.</b>			
- Penicillin-empfindlich	Ampicillin <sup>a</sup> Gentamicin <sup>d</sup> (+/- Fosfomycin)	4x2g 2x60-80mg (3x5g)	i.v. i.v. (i.v.)
- Penicillin-resistent	Vancomycin <sup>c</sup> oder Daptomycin + Gentamicin <sup>d</sup> (+/- Fosfomycin)	2x1g 1x10mg/kg  2x60-80mg (3x5g)	i.v. i.v.  i.v. (i.v.)
- Vancomycin-resistent (VRE)	Daptomycin oder Linezolid	1x10mg/kg 2x600mg	i.v. p.o.
Dann lebenslange Suppression oder Entfernung der Prothese			
<b>Gramnegative Bakterien</b>			
- Enterobacteriae ( <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> etc.)	Ciprofloxacin <sup>e</sup>	2x750mg	p.o.
- Nonfermentative ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> )	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem oder Ceftazidim + Tobramycin <sup>d</sup> für 2-3 Wochen, dann Ciprofloxacin	3x4.5g 3x1g 3x2g  1x300mg  2x750mg	i.v. i.v. i.v.  i.v.  p.o.
- Ciprofloxacin-resistent	Abhängig von der Empfindlichkeit des Erregers: Meropenem 3x1g i.v., Colistin 3x3 Mio.U i.v., Fosfomycin 3x5g i.v., dann orale Suppression oder Entfernung der Prothese		
<b>Anaerobier</b>			
- Grampositiv ( <i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Finegoldia magna</i> )	Penicillin G <sup>a</sup> oder Ceftriaxon + Rifampicin <sup>b</sup> für 2 Wochen, dann Levofloxacin oder Amoxicillin + Rifampicin <sup>b</sup>	4x5 Mio. U 1x2g  2x450mg  2x500mg 3x1000mg  2x450mg	i.v. i.v.  p.o.  p.o. p.o.  p.o.
- Gramnegativ ( <i>Bacteroides</i> )	Ampicillin/Sulbactam <sup>a</sup> für 2 Wochen, dann Metronidazol	3x3g  3x400mg	i.v.  p.o.

<b>Tab. 3 (Fortsetzung)</b>			
<b>Erreger</b> (rot: Problemerreger)	<b>Antibiotikum</b> (Empfindlichkeit überprüfen)	<b>Dosis</b> (blau: Nierenadaption)	
<b>Candida spp.</b>			
<b>- Fluconazol-empfindlich</b>	Caspofungin oder	1x50mg (am 1. Tag: 70mg)	i.v.
	Anidulafungin	1x100mg (am 1. Tag: 200mg)	i.v.
	für 2 Wochen, dann Fluconazol (Suppression für ≥1 Jahr)	1x400mg	p.o.
<b>- Fluconazol-resistent</b>	Individuell (z.B. Voriconazol 2x200mg p.o.), lebenslange Suppression oder Entfernung der Prothese		
<b>Kultur-negativ</b>	Ampicillin/Sulbactam <sup>a</sup>	3x3g	i.v.
	für 2 Wochen, dann Levofloxacin oder Cotrimoxazol	2x500mg 3x960mg	p.o. p.o.
	+		
	Rifampicin <sup>b</sup>	2x450mg	p.o.
<sup>a</sup> Bei Penicillin-Allergie vom nicht-Typ 1 (z.B. Exanthem): Cefazolin (3x2g i.v.) oder Cefuroxim (3x1,2g i.v.). Bei Anaphylaxie=Typ 1(z.B. Quincke-Ödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock): Vancomycin (2x1g i.v.) oder Daptomycin (1x8mg/kg i.v.). <sup>b</sup> Rifampicin erst nach Prothesen-Reimplantation und bei trockenen Wundverhältnissen einsetzen. Dosisreduktion von Rifampicin auf 2x300 mg im Alter >75 Jahre oder bei Körpergewicht <50kg. <sup>c</sup> Ziel-Talspiegel von Vancomycin beträgt 15–20 µg/ml. Bestimmung des Vancomycin-Talspiegels mindestens 1x/Woche, häufiger bei eingeschränkter Nierenfunktion. <sup>d</sup> Gentamicin nur anwenden, wenn Gentamicin als high-level (HL) empfindlich getestet wird (im Mikrobiologie-Labor nachfragen). Ziel-Talspiegel von Gentamicin oder Tobramycin ist <2ug/ml. <sup>e</sup> zusätzlich intravenöse Therapie (Piperacillin/Tazobactam 3x4.5g oder Ceftriaxon 1x2g oder Meropenem 3x1g) in den ersten postoperativen Tagen (bis Wunde trocken).			

Die Verwendung des PMMA-Spacers im prothesenfreien Intervall gewährleistet nicht nur eine lokale Antibiotikatherapie, sondern verhindert auch die Atrophie der periartikulären Weichteile, was die spätere KTEP-Reimplantation erheblich erleichtert [47,48]. Es besteht generell kein Konsensus, ob ein beweglicher (mobiler) Spacer oder fixer (statischer) Spacer verwendet werden soll. In der Literatur gehen die Angaben über die Ergebnisse nach Verwendung von mobilen und statischen Spacern auseinander. Metaanalysen zeigen tendenziell eine bessere postoperative Funktion nach Verwendung von mobilen Spacern ohne Unterschiede hinsichtlich der Infektsanierung [49,50].

Durch die nach mehrfachen Revisionen kompromittierten Weichteile sowie eingeschränkte Knochensubstanz zur Verankerung des Spacers ist bei der chronischen PPI meist die Verwendung eines statischen Spacers notwendig. Bei großen Knochen- und Weichteildefekten können mechanische Komplikationen, wie Spacerdislokation, Frakturen, Streckapparatsdestruktion oder fortschreitender Knochenverlust, im Intervall auftreten [47,51,52]. Die Mobilisation der meist älteren Patienten ist stark beeinträchtigt und es ist eine Orthesenversorgung oder Gipsruhigstellung des ligamentär insuffizienten Gelenks notwendig. Nicht selten müssen KTEP-Reimplantationen postponiert werden und gerade in diesen Fällen sind hohe Spacer-assoziierte Komplikationsraten beschrieben [51,53]. Daher werden statische Spacer häufig mit intramedullären Metallpins oder –stangen verstärkt um deren mechanische Stabilität zu erhöhen [54-58]. In der vorliegenden Studie wurde eine Spacer-Technik verwendet, bei welcher zur internen Stabilisierung konventionelle Stahlstangen eines AO-Fixateurs extern in beide Markräume eingeführt und der Gelenksraum inklusive Knochendefekt mit antibiotikabeladenem PMMA aufgefüllt werden (**Abb. 2**). Diese technisch einfach durchzuführende temporäre Kniearthrodese erlaubt eine sichere Mobilisation im Intervall ohne externe Stabilisierung.



**Abb. 2** Postoperatives Röntgen eines statischen Spacers mit intramedullärer Verankerung

Ein potentieller Nachteil dieser Technik könnte allerdings sein, dass sich eine mögliche bakterielle Besiedelung der Stahlstangen im Intervall nachteilig auf die Infektsanierung auswirkt.

## 4. Studienziel

Das Ziel dieser Studie war es, die bakterielle Besiedelung der verwendeten Spacerstangen mittels Sonikation zu analysieren sowie das infektfreie Überleben, Komplikationen und Risikofaktoren für ein Therapieversagen von Patienten, welche mit einem diaphysär verankertem Spacer versorgt wurden, zu bestimmen.

## 5. Material und Methodik

### Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Identifikation der Patienten erfolgte über eine klinikinterne, prospektiv geführte Datenbank. Zusätzlich wurde eine Auswertung des von der Klinik genutzten Dokumentationssystems (SAP, Walldorf, Deutschland) durchgeführt sowie die analogen Patientenakten aufgearbeitet. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien wurden wie folgt definiert:

#### *Einschlusskriterien:*

- Chronische KTEP-Infektion
- Zweizeitiger KTEP-Wechsel
- Großer femoraler und/oder tibialer Knochendefekt (AORI $\geq$ 2B)
- Verwendung eines statischen Spacers mit intramedullären AO-Stahlstangen

#### *Ausschlusskriterien:*

- Unzureichende intraoperative Probenentnahme
- Nichteinhaltung des standardisierten Therapieprotokolls
- Follow-up unter 2 Jahren

Sowohl das chirurgische Vorgehen als auch die antimikrobielle Therapie erfolgten gemäß einem standardisierten Algorithmus auf Basis der Analyse der Patienten durch ein interdisziplinäres Team, bestehend aus Infektiologen, Mikrobiologen, Pathologen und orthopädischen Chirurgen [7,8,59] (**Abb. 1**).

97 konsekutive Patienten (56 weiblich, 41 männlich; Durchschnittsalter 70 Jahre), welche zwischen Juni 2014 und November 2016 einen zweizeitigen Wechsel mit Implantation eines intramedullär verankerten PMMA-Spacers erhielten, wurden eingeschlossen. 85 Patienten (88%) hatten bereits zuvor eine Revisionsoperation, darunter 56 (58%) aufgrund einer PPI. Durchschnittlich 3 offene chirurgische Eingriffe (0-8) am ipsilateralen Knie waren bereits durchgeführt worden. Die Patienten wurden nach dem Staging-System der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) von McPherson et al. [60] (**Tab. 4**), American Society of Anesthesiologists (ASA) sowie nach Komorbiditäten wie Diabetes mellitus (n=21, 22%), chronischer Steroideinnahme (n=10, 10%) und rheumatoide Arthritis (n=5, 5%) eingeteilt.

<b>Tab 4. Einteilung des Host- und Extremitätenstatus nach McPherson (adaptiert nach [60])</b>		
<b>Host (Immunstatus)</b>	Typ A	keine kompromittierenden Faktoren <sup>a</sup>
	Typ B	bis 2 Faktoren <sup>a</sup>
	Typ C	> 2 Faktoren <sup>a</sup> oder 1 der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Neutrophilenzahl &lt;1000/mm<sup>3</sup></li> <li>- CD4-T-Zellzahl &lt;100/mm<sup>3</sup></li> <li>- Intravenöser Drogenabusus</li> <li>- Chronische aktive Infektion an anderer Stelle</li> <li>- Dysplasie oder Neoplasie des Immunsystems</li> </ul>
<b>Extremitäten (Lokalbefund)</b>	Typ 1	keine kompromittierenden Faktoren <sup>b</sup>
	Typ 2	bis 2 Faktoren <sup>b</sup>
	Typ 3	> 2 Faktoren <sup>b</sup>
<p><sup>a</sup><b>Systemische Faktoren:</b> Alter &gt;80 Jahre, Alkoholismus, Nikotinabusus, Dauerkatheter, Malnutrition (Albumin &lt;3.0 g/dl), Diabeter mellitus, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Respiratorische Insuffizienz, Immunsuppressiva (Methotrexat, Prednisolon, Cyclosporin), Malignom, Entzündliche Systemerkrankung (Rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus erythematodes), Immunschwächeerkrankung (HIV, AIDS)</p> <p><sup>b</sup><b>Lokale Faktoren:</b> Aktive Infektion &gt;3 Monate, multiple Zugänge, Weichteildefekte durch Trauma, Abszessformation &gt;8cm<sup>2</sup>, Fistel, Periprothetische Fraktur, Radiotherapie, arterielle Verschlusskrankheit, chronische venöse Insuffizienz</p>		

## **Chirurgische und antimikrobielle Therapie**

In allen Fällen wurden nach dem Prothesenausbau und radikalem Débridement Stahlstangen eines AO-Fixateurs (DePuy Synthes, New Brunswick, NJ) in beide Markräume eingeführt, im Gelenkniveau konnektiert und der Gelenkraum mit PMMA (Palacos R+G; Heraeus, Hanau, Deutschland) ausgefüllt, welchem hohe Konzentrationen an Antibiotika (500mg Gentamicin und 2g Vancomycin pro 40g PMMA) beigemischt wurden (**Abb. 2**). Alle Patienten erhielten eine gezielte, systemische antimikrobielle Therapie für durchschnittlich 16 Wochen (12-30) gemäß der in **Tab. 3** aufgeführten Substanzempfehlungen. Die mittlere Verweildauer des Spacers betrug 9 Wochen (6-24). Die KTEP-Reimplantation erfolgte bei gutem Lokalstatus (geheilte Wunde, keine Sekretion, Rötung oder progrediente Schwellung), kontinuierlich rückläufigen Entzündungsparametern sowie operationstauglichem Allgemeinzustand des Patienten. Bei jeglichem klinischen oder paraklinischen Hinweis auf eine Infektpersistenz wurde ein Wechsel des Spacers mit erneutem Débridement durchgeführt. Das mittlere Follow-up nach KTEP-Reimplantation betrug 41 Monate (27–56).

## **Mikrobiologische Untersuchung**

Die mikrobiologische Auswertung der intraoperativen Proben inklusive der Stahlstangen erfolgte analog zum Vorgehen bei Prothesenexplantation [7,14,19](**Tab. 2**). Die aspirierte Synovialflüssigkeit, falls vorhanden, wurde für die mikrobiologische Untersuchung in Blutkulturflaschen inokuliert und die entnommenen Gewebeproben nativ ohne Hinzugabe von Flüssigkeit in sterilen Röhrchen zur Analyse gesandt. Die Spacerstangen wurden in sterilen Behältern aus Polypropylen zur Sonikation mittels BactoSonic® (BANDELIN electronic GmbH, Berlin, Deutschland) eingesandt (**Abb. 3**). Alle Proben wurden nach einem standardisierten, mikrobiologischen Protokoll in aeroben und anaeroben Kulturen mit einer Gesamtbebrütungszeit von 14 Tage analysiert [61]. Die Sonikationsflüssigkeit der Spacerstangen wurde als positiv gewertet bei Nachweis von  $\geq 50$  koloniebildenden Einheiten/ml. Die Gewebeproben wurden als positiv gewertet bei Nachweis in  $\geq 2$  Proben, außer bei hoch-virulenten Erregern.





**Abb. 3** Darstellung der Sonikation von Explantaten mittels Ultraschallbad

### **Definition des Therapieerfolgs**

Der Therapieerfolg wurde anhand des modifizierten Delphi-Konsensus wie folgt definiert:

- Infekteradikation, gekennzeichnet durch eine geheilte Wunde ohne Fistel, Drainage oder signifikanten Schmerzen und kein Wiederauftreten einer Infektion
- Kein nachfolgender chirurgischer Eingriff aufgrund einer Infektion nach Spacerimplantation
- Keine PPI-bedingte Mortalität
- Keine antimikrobielle Langzeittherapie (> 6 Monate)
- Keine Spacerretention

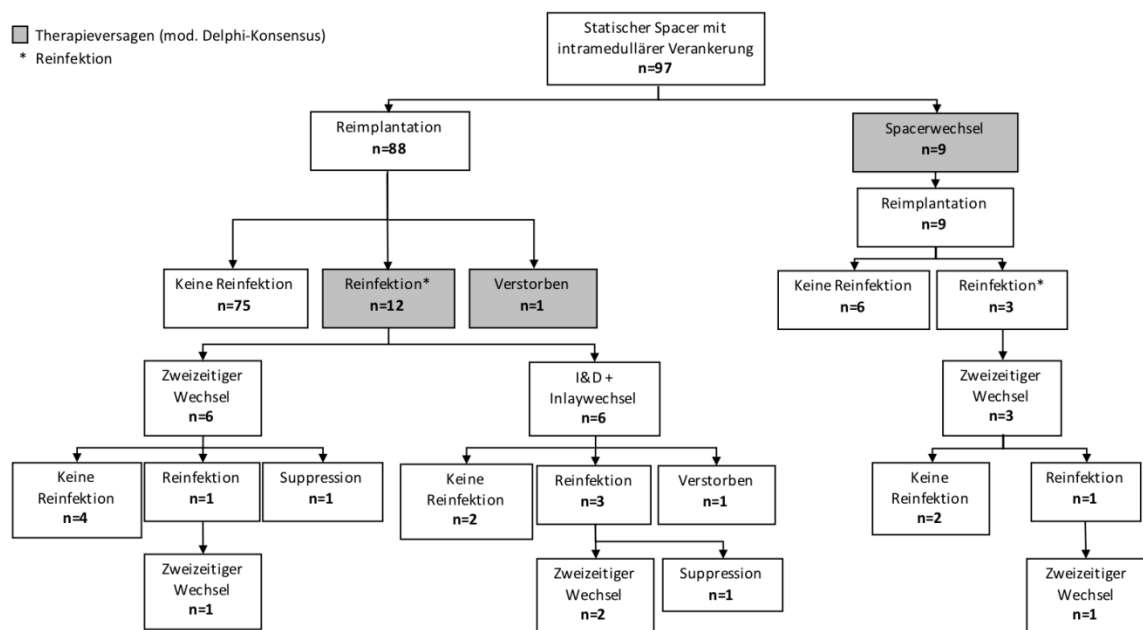
### **Statistische Analyse**

Zur statistischen Auswertung wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die zuvor definierten demografischen Variablen errechnet. Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test und kategoriale Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Die kumulative Wahrscheinlichkeit des infektionsfreien Implantatüberlebens wurde mittels einer Kaplan-Meier Analyse untersucht. Das Signifikanzlevel wurde mit  $p < 0,05$  definiert. Die statistische Analyse wurden mit SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt.

## 6. Ergebnisse

### Klinische Ergebnisse

In der untersuchten Kohorte von 97 Patienten mit einem mittleren Follow-up von 41 Monate (27–56) hatten 22 Patienten (23%) ein Therapieversagen (**Abb. 4**). 12 Patienten (12%) hatten eine Reinfektion nach KTEP-Reimplantation, wobei bei 3 Patienten der gleiche Erreger und bei 9 Patienten ein neuer Erreger nachgewiesen wurde. Bei 9 Patienten (9%) musste im Intervall ein Spacerwechsel durchgeführt werden und ein Patient (1%) verstarb frühpostoperativ nach KTEP-Reimplantation.



**Abb. 4** Übersicht des klinischen Outcomes (nach [43])

Insgesamt erlitten 15 Patienten (16%) nach durchschnittlich 10 Monaten (1-26) nach KTEP-Reimplantation eine Reinfektion und das kumulative, infektionsfreie Prothesenüberleben betrug 84% (95% Konfidenzintervall (KI): 81%-88%) nach 2 Jahren. Alle Patienten mit Reinfektion wurden einer erneuten chirurgischen Intervention zugeführt, wobei 9 Patienten einen weiteren zweizeitigen Wechsel und 6 Patienten ein Débridement, Spülung und Inlaywechsel erhielten. Darunter waren 9 Patienten infektfrei bis zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt. 2 Patienten (13%) erhielten eine antimikrobielle Suppressionstherapie und bei 3 Patienten musste ein dritter zweizeitiger Wechsel durchgeführt werden. Ein Patient verstarb an Herzversagen zwei Monate

nach Débridement und Inlaywechsel. In der untersuchten Kohorte hatten zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt alle Patienten eine KTEP in situ und es fand keine Kniegelenksarthrodese oder Amputation statt.

### **Mikrobiologische Ergebnisse**

In 89 Fällen (92%) konnten die Mikroorganismen, welche zur PPI führten, identifiziert werden, wobei 32 (33%) polymikrobiell waren. Der am häufigsten isolierte Mikroorganismus war Koagulase-negativer Staphylococcus (42%), gefolgt von *Cutibacterium acnes* (22%).

Bei KTEP-Reimplantation hatten 5 von 97 Patienten (5%) eine positive mikrobiologische Kultur, wohingegen die Sonikation der Spacerstangen nur bei 2 Patienten (2%) positiv war. Insgesamt zeigte sich bei 2 der 5 Patienten mit positiven Kulturen eine erneute PPI. In keinem Fall wurde die Reinfektion durch den Erreger verursacht, der zum Zeitpunkt der KTEP-Reimplantation isoliert worden war.

Bei 9 der 15 Patienten (60%) mit einer Reinfektion wurden andere Mikroorganismen als in den vorherigen Kulturen gefunden und in 2 Fällen (13%) blieben die Kulturen negativ. 2 Patienten in dieser Kohorte erhielten zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt eine antimikrobielle Suppressionstherapie.

### **Risikofaktoren**

Patienten mit Problemerkregern hatten ein signifikant höheres Risiko für eine Reinfektion (Odds Ratio (OR) = 4,8; 95% KI=1.4-16.4; p=0.02). Es wurden keine signifikanten Unterschiede für polymikrobielle PPI und kulturnegative PPI gefunden. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Wiederauftreten der PPI und schlechterem Immun- sowie Lokalstatus des Patienten (p=0.04 bzw. p=0.03). Keiner der 22 Typ A Patienten hatte eine Reinfektion, während 10 der 58 Typ B Patienten (17%) und 5 der 17 Typ C Patienten (29%) eine Reinfektion erlitten. Ein höherer ASA-Score war ebenfalls ein signifikanter Risikofaktor für das Wiederauftreten einer PPI (p=0.001). Es wurden keine signifikanten Unterschiede für Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) oder andere Begleiterkrankungen gefunden. Patienten mit vorausgegangenem septischen Eingriff hatten tendenziell ein höheres Risiko eine Reinfektion zu bekommen im Vergleich zu Patienten ohne früheren septischem Eingriff (p=0.058). Wir fanden keinen Zusammenhang zwischen Intervalldauer oder Notwendigkeit eines Spacerwechsels und Wiederauftreten einer PPI.

## **Komplikationen**

Keiner der Patienten hatte im Intervall eine mechanische Komplikation. Nach KTEP-Reimplantation traten bei 11 Patienten (11%) aseptische Komplikationen auf. Am häufigsten waren aseptische Prothesenlockerungen (n=5), Streckapparaturrupturen (n=3), postoperative periprotetische Frakturen (n=2) und Patellainstabilität (n=1). Insgesamt hatten 70 der 97 Patienten (72%) keine Komplikation oder Reoperation nach KTEP-Reimplantation.

## **7. Diskussion**

Der zweizeitige Prothesenwechsel mit Verwendung eines statischen, antibiotikahaltigen Spacers gilt als Goldstandardverfahren bei Patienten mit chronisch infizierter KTEP und ausgedehntem Knochen- und Weichteilverlust. Durch die Verwendung von intramedullären Stahlstangen zur Armierung des statischen PMMA-Spacers kann ein stabiles Konstrukt hergestellt werden, mit welchem das Kniegelenk ohne mechanische Komplikationen im Intervall belastet werden kann. Es war allerdings unklar, ob die Spacerstangen ein Risiko für eine bakterielle Besiedelung darstellen und somit gegebenenfalls die Eradikation der PPI behindern können. Nach unserem besten Wissen ist dies die erste Studie, welche die bakterielle Besiedelung von nicht antibiotikahaltigem Spacermaterial untersucht und die bisher größte publizierte Kohorte von chronisch infizierten Knie totalendoprothesen, welche aufgrund großer Knochendefekte mit armierten statischen Spacern behandelt wurde.

In den letzten Jahren wurden einige Bedenken hinsichtlich einer möglichen bakteriellen Besiedlung von PMMA-Spacern im Intervall geäußert. Es wurden unterschiedliche Ergebnisse zum Erregernachweis durch Sonikation der Spacer publiziert mit Besiedelungsraten von 0% bis 50% [62-67]. Zudem wurde ein Zusammenhang zwischen bakterieller Besiedelung und erhöhtem Risiko einer Reinfektion nach Prothesenreimplantation gezeigt [63-65]. Die publizierten Ergebnisse variieren allerdings erheblich und zuletzt konnte gezeigt werden, dass es durch Freisetzung von Antibiotika während des Sonikationsprozesses zu falsch-negativen Ergebnissen kommen kann [66,67]. Dies gibt Anlass zum Zweifel an der Validität und Aussagekraft der Sonikation von antibiotikahaltigen PMMA-Spacern.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Metallstangen des Spacers, welche nicht mit antibiotikahaltigem PMMA ummantelt waren, untersucht. Dabei ist von denselben Bedingungen auszugehen, welche bei Sonikation von Prothesenexplantaten vorliegen [34]. Die

Sonikationskulturen waren nur bei 2 Patienten positiv (2%). Diese relativ geringe Besiedelungsrate ist möglicherweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass unser Therapiekonzept auf einer kontinuierlichen systemischen antimikrobiellen Therapie im Intervall basiert und auf sogenannte „drug holidays“ verzichtet wird [7,8](**Abb. 1**). Eine antibiotikafreie Zeit vor Prothesenreimplantation ist weit verbreitet und soll dazu dienen die Eradikation der PPI vor Implantation der neuen Prothese zu bestätigen [27]. Es gibt jedoch Anhaltspunkte, dass diese Praxis nicht sinnvoll ist [44,68]. Nicht zuletzt, da auch gezeigt werden konnte, dass eine Synovialaspiration mit liegendem antibiotikahaltigem PMMA-Spacer falsch negative Ergebnisse liefert [44].

In der vorliegenden Studie traten bei 2 von 5 Patienten (40%) mit positiven Erregernachweis bei KTEP-Reimplantation Reinfektionen auf. Keine der Reinfektionen wurde jedoch durch Erreger verursacht, die bei der KTEP-Reimplantation gefunden wurden, und die meisten Reinfektionen waren auch mit Erregern verbunden, die sich von der ursprünglichen PPI unterschieden. Dies wurde schon in früheren Studien häufig beobachtet [48,64,72]. Dafür gibt es unterschiedliche Erklärungen. Erstens ist es möglich, dass die Patienten eine polymikrobielle PPI hatten und nicht alle Erreger während der KTEP-Explantation nachgewiesen wurden [73]. Zweitens könnten die neu entdeckten Erreger während der KTEP-Reimplantation eingebracht worden sein, und schließlich könnte es sich auch um eine neu entstandene (hämatogene) PPI handeln [74,75].

Studien, welche über die klinischen und mikrobiologischen Ergebnisse des zweizeitigen Knieprothesenwechsels berichten, zeigen eine breite Palette von Endpunkten auf. Die angewandten Methoden und Definitionen variieren stark und daher ist es kaum möglich, die Ergebnisse zwischen den Studien sinnvoll zu vergleichen [69]. Insbesondere der unterschiedliche Therapieansatz mit und ohne „drug holidays“ erschwert den Vergleich. In der vorliegenden Studie wurde der Therapieerfolg ab dem Zeitpunkt der Explantation der infizierten KTEP und Platzierung des Spacers definiert, sodass jede infektbedingte Revision im Intervall miteinbezogen wurde; ein Ergebnismaß, welches zunehmend Anwendung findet [70,71]. Basierend auf dieser Analyse, ist der Therapieerfolg der vorliegenden Studie mit dem, früherer Studien vergleichbar, wenn man bedenkt, dass mehr als 50% der Patienten der vorliegenden Kohorte septische Voreingriffe hatte und 39% entweder Typ C-Host waren oder einen Typ 3-Extremitätenstatus hatten. Die Komplikationsrate betrug insgesamt 28%. Allerdings wurde keine Arthrodeese oder Amputation durchgeführt und alle Patienten hatten zum letzten Nachuntersuchungszeitpunkt eine KTEP implantiert. Dies ist ein deutlich besseres Ergebnis im Vergleich zu den publizierten Amputationsraten von bis zu 15% und Spacer-Retentionsraten von bis zu 36% [55,70,71].

Basierend auf den Ergebnissen der vorliegenden Studie scheint die Verwendung von intramedullären Stangen zur Spacer-Augmentation nicht mit einem erhöhten Risiko einer bakteriellen Besiedlung verbunden zu sein und damit die Infektsanierung nicht zu beeinträchtigen. Bekanntlich haben Patienten mit schwerwiegenden Komorbiditäten oder einem kompromittierten lokalen Weichteilstatus ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen oder hämatogene Streuung von einem entfernten Infektfokus [60,75-77]. Auch in der vorliegenden Studie konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Wiederauftreten der PPI und schlechterem Host- und Extremitäten-Status festgestellt werden. Infolgedessen ist bei Hochrisikopatienten mit mehreren fehlgeschlagenen septischen Revisionen eine antimikrobielle Langzeitsuppressionstherapie in Erwägung zu ziehen um die chronische KTEP-Infektion zu beherrschen [76,78].

## **8. Zusammenfassung und Ausblick**

Der zweizeitige Prothesenwechsel mit Verwendung eines statischen Spacers mit intramedullärer Verankerung mittels Stahlstangen ist eine sichere Behandlung der chronisch infizierten KTEP mit großem Knochenverlust, mit welcher das Risiko von mechanischen Komplikationen im prothesenfreien Intervall auf ein Minimum reduziert werden kann. Die Verwendung von nicht antibiotikahaltigem Spacermaterial scheint die Infektsanierung nicht zu beeinträchtigen. Trotz eines standardisierten Therapieprotokolls mit unterbrechungsfreier Antibiotikatherapie mit gut gewebebegängigen und biofilmaktiven Substanzen sowie einem aggressiven chirurgischen Débridement bei Prothesenexplantation und -reimplantation kann die PPI nicht bei allen Patienten beherrscht werden. Da die meisten Reinfektionen bei Patienten mit kompromittiertem Host- und Extremitätenstatus und Problemerregern auftreten, ist zu klären, ob durch eine präoperative Optimierung dieser Patienten und die Anwendung einer antimikrobiellen Langzeit-Suppressionstherapie ein besseres Outcome erzielt werden kann. Eine weitere wichtige Fragestellung bleibt die optimale Intervalldauer, da diese international neben dem Konzept der „drug holidays“ in den Therapieprotokollen stark variiert. Eine detaillierte Datenerfassung aller Patienten mit PPI ist notwendig um eine statistische Aufarbeitung dieses komplexen Patientenguts zu ermöglichen. Prospektive Multicenter-Studien mit hoher Fallzahl werden benötigt um eine Therapieoptimierung zu erreichen und letztlich die Erstellung von einheitlichen Behandlungsleitlinien zu ermöglichen, welche auf evidenzbasierter Medizin basieren.

## 9. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AORI	Anderson Orthopedic Research Institut
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body Mass Index
CRP	C-reaktives Protein
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
KI	Konfidenzintervall
KTEP	Knietotalendoprothese
n	Anzahl
OR	Odds ratio
p	Probability
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
PMMA	Polymethylmethacrylat
PPI	Periprothetische Infektion
Tab.	Tabelle

## 10. Literaturverzeichnis

1. Bleß HH, Kip M. Weißbuch Gelenkersatz. Versorgungssituation endoprothetischer Hüft- und Knieoperationen in Deutschland. Springer Verlag, 2017.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. 2000. pp. 635–46.
3. Loeser RF, Collins JA, Diekman BO. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016 Jul;12(7):412–20.
4. Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013 Apr;9(4):225–35.
5. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open.* 2015 Dec 11;5(12):e007568.
6. Rand JA, Ilstrup DM. Survivorship analysis of total knee arthroplasty. Cumulative rates of survival of 9200 total knee arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am.* 1991 Mar;73(3):397–409.
7. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med.* 2004 Oct 14;351(16):1645–54.

8. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR, Infectious Diseases Society of America, Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Vol. 56, *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013. pp. e1–e25.
9. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, Kärrholm J, Garellick G, Havelin LI, Furnes O, Malchau H, Lau E. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Oct;89 Suppl 3:144–51.
10. 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.
11. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Dec 18;95(24):2177–84.
12. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty*. 2008 Oct;23(7):984–91.
13. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Nov;(392):15–23.
14. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2012 Oct;35(10):923–34.
15. Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection. *Int J Artif Organs*. 2011 Sep;34(9):947–56.
16. Osmon DR. Microbiology and Antimicrobial Challenges of Prosthetic Joint Infection. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Feb;25 Suppl 1:S17–9.
17. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008 Sep;10(5):394–403.
18. Renz N, Perka C, Trampuz A. [Management of periprosthetic infections of the knee]. *Orthopade*. 2016 Jan;45(1):65–71.
19. Ochsner PE, Borens O, Bodler PM, Broger I, Eich G, Hefti F, Maurer T, Nötzli H, Seiler S, Suva D, Trampuz A, Uckay I, Vogt M, Zimmerli W. Infections of the musculoskeletal system - basic principles, prevention, diagnosis and treatment. 1st ed. Grandvaux: Swiss Orthopaedics; 2014.
20. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Apr;(229):131–42.
21. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987 Sep 25;237(4822):1588–95.
22. Anderl JN, Zahller J, Roe F, Stewart PS. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Apr;47(4):1251–6.
23. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, Puig L. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect*. 2014 Jul;69(1):35–41.
24. Zimmerli W, Zak O, Vosbeck K. Experimental hematogenous infection of subcutaneously implanted foreign bodies. *Scand J Infect Dis*. 1985;17(3):303–10.
25. Trampuz A, Zimmerli W. New strategies for the treatment of infections associated with prosthetic joints. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005 Feb;6(2):185–90.
26. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol*. 1999 Jun;37(6):1771–6.
27. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. 2013. pp. 1450–2.
28. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Valle Della CJ, Drago L, Gehrke T, Marcelino Gomes LS, Goswami K, Hailer NP, Han SB, Higuera CA, Inaba Y, Jenny J-Y, Kjaersgaard-Andersen P, Lee M, Llinás A, Malizos K, Mont MA, Jones RM, Parvizi J, Peel T, Rivero-Boschert S, Segreti J, Soriano A,



- Sousa R, Spangehl M, Tan TL, Tikhilov R, Tuncay I, Winkler H, Witso E, Wouthuyzen-Bakker M, Young S, Zhang X, Zhou Y, Zimmerli W. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019 Feb;34(2S):S325–7.
29. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Plasencia V, Rodriguez-Villasante M, Sorli L, Puig L, Horcajada JP. Sonication versus vortexing of implants for diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2013 Feb;51(2):591–4.
  30. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natu S, Boettner F, Zustin J, Kölbl B, Rütger 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.
  31. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117(8):556–62.
  32. Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Martínez S, Sorli 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):1315–9.
  33. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2013 May;37(5):931–6.
  34. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007 Aug 16;357(7):654–63.
  35. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 May 2;100(9):742–50.
  36. Portillo ME, Salvadó M, Sorli L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, Gómez J, Puig L, Horcajada JP. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect*. 2012 Dec;65(6):541–8.
  37. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, Puig L. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Nov;471(11):3672–8.
  38. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2009 Jan;39(1):66–78.
  39. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1983 Oct;65(8):1087–98.
  40. Burnett RSJ, Kelly MA, Hanssen AD, Barrack RL. Technique and timing of two-stage exchange for infection in TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2007 Nov;464:164–78.
  41. Cui Q, Mihalko WM, Shields JS, Ries M, Saleh KJ. Antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infection associated with total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Apr;89(4):871–82.
  42. Macheras GA, Kateros K, Galanakos SP, Koutsostathis SD, Kontou E, Papadakis SA. The long-term results of a two-stage protocol for revision of an infected total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2011 Nov;93(11):1487–92.
  43. Hipfl C, Winkler T, Janz V, Perka C, Müller M. Management of Chronically Infected Total Knee Arthroplasty With Severe Bone Loss Using Static Spacers With Intramedullary Rods. *J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1462–9.
  44. Preininger B, Janz V, Roth von P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T. Inadequacy of Joint Aspiration for Detection of Persistent Periprosthetic Infection During Two-Stage Septic Revision Knee Surgery. *Orthopedics*. 2017 Jul 1;40(4):231–4.
  45. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1537–41.
  46. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, Nüesch R, Zellweger C, Vogt

- M, Zimmerli W. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection*. 2013 Apr;41(2):431–7.
47. Fehring TK, Odum S, Calton TF, Mason JB. Articulating versus static spacers in revision total knee arthroplasty for sepsis. *The Ranawat Award. Clin Orthop Relat Res*. 2000 Nov;(380):9–16.
  48. Kurd MF, Ghanem E, Steinbrecher J, Parvizi J. Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome? *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Aug;468(8):2060–6.
  49. Voleti PB, Baldwin KD, Lee G-C. Use of static or articulating spacers for infection following total knee arthroplasty: a systematic literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 Sep 4;95(17):1594–9.
  50. Pivec R, Naziri Q, Issa K, Banerjee S, Mont MA. Systematic review comparing static and articulating spacers used for revision of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2014 Mar;29(3):553–7.e1.
  51. Calton TF, Fehring TK, Griffin WL. Bone loss associated with the use of spacer blocks in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Dec;(345):148–54.
  52. Lichstein P, Su S, Hedlund H, Suh G, Maloney WJ, Goodman SB, Huddleston JI. Treatment of Periprosthetic Knee Infection With a Two-stage Protocol Using Static Spacers. *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Jan;474(1):120–5.
  53. Petis SM, Perry KI, Pagnano MW, Berry DJ, Hanssen AD, Abdel MP. Retained Antibiotic Spacers After Total Hip and Knee Arthroplasty Resections: High Complication Rates. *J Arthroplasty*. 2017 Nov;32(11):3510–8.
  54. Nickinson RSJ, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. Two stage revision knee arthroplasty for infection with massive bone loss. A technique to achieve spacer stability. *Knee*. 2012 Jan;19(1):24–7.
  55. Kotwal SY, Farid YR, Patil SS, Alden KJ, Finn HA. Intramedullary rod and cement static spacer construct in chronically infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Feb;27(2):253–4.
  56. Antoci V, Phillips MJ, Antoci V, Krackow KA. Using an antibiotic-impregnated cement rod-spacer in the treatment of infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop*. 2009 Jan;38(1):31–3.
  57. Schröder HM, Petersen MM. Intramedullary knee spacer in 2-stage revision knee surgery with segmental bone loss: a technical note involving 6 cases. *Acta Orthop*. 2012 Jun;83(3):311–3.
  58. Röhner E, Pfitzner T, Preininger B, Zippelius T, Perka C. Temporary arthrodesis using fixator rods in two-stage revision of septic knee prosthesis with severe bone and tissue defects. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2016 Jan;24(1):84–8.
  59. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis*. 2018 Sep;30(3):138–46.
  60. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Oct;(403):8–15.
  61. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 1;47(11):1403–9.
  62. Cabo J, Euba G, Saborido A, González-Panisello M, Domínguez MA, Agulló JL, Murillo O, Verdaguer R, Ariza J. Clinical outcome and microbiological findings using antibiotic-loaded spacers in two-stage revision of prosthetic joint infections. *J Infect*. 2011 Jul;63(1):23–31.
  63. Sorlí L, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H, Salvadó M, Horcajada JP. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis. *J Bone Joint Surg Br*. 2012 Feb;94(2):249–53.
  64. Nelson CL, Jones RB, Wingert NC, Foltzer M, Bowen TR. Sonication of antibiotic spacers predicts failure during two-stage revision for prosthetic knee and hip infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Jul;472(7):2208–14.
  65. Esteban J, Gadea I, Pérez-Jorge C, Sandoval E, García-Cañete J, Fernandez-Roblas R, Blanco A, Prieto-Borja L, Cordero-Ampuero J. Diagnosis of spacer-associated infection using quantitative cultures from sonicated antibiotic-loaded spacers: implications for the clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 Feb;35(2):207–13.
  66. Sambri A, Maso A, Storni E, Donati ME, Pederzoli A, Dallari D, Bianchi G, Donati DM. Is sonication of antibiotic-loaded cement spacers useful in two-stage revision of prosthetic joint infection? *J Microbiol Methods*. 2018 Dec 12;156:81–4.

67. Mariaux S, Furustrand Taffin U, Borens O. Diagnosis of Persistent Infection in Prosthetic Two-Stage Exchange: Evaluation of the Effect of Sonication on Antibiotic Release from Bone Cement Spacers. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(1):37–42.
68. Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2016 Mar;31(3):684–7.
69. Tan TL, Goswami K, Fillingham YA, Shohat N, Rondon AJ, Parvizi J. Defining Treatment Success After 2-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2018 Nov;33(11):3541–6.
70. Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The Fate of Spacers in the Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Sep 16;97(18):1495–502.
71. Goltz DE, Sutter EG, Bolognesi MP, Wellman SS. Outcomes of Articulating Spacers With Autoclaved Femoral Components in Total Knee Arthroplasty Infection. *J Arthroplasty.* 2018 Aug;33(8):2595–604.
72. Mittal Y, Fehring TK, Hanssen A, Marculescu C, Odum SM, Osmon D. Two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection involving resistant organisms. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jun;89(6):1227–31.
73. Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF. Positive Culture During Reimplantation Increases the Risk of Subsequent Failure in Two-Stage Exchange Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016 Aug 3;98(15):1313–9.
74. Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Valle Della CJ, Parvizi J. Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty.* 2013 Oct;28(9):1486–9.
75. 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 Sep;138(9):1199–206.
76. Fehring KA, Abdel MP, Ollivier M, Mabry TM, Hanssen AD. Repeat Two-Stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Knee Infection Is Dependent on Host Grade. *J Bone Joint Surg Am.* 2017 Jan 4;99(1):19–24.
77. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Oct 26.
78. Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, Barsoum WK. Chronic Suppression of Periprosthetic Joint Infections with Oral Antibiotics Increases Infection-Free Survivorship. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Aug 5;97(15):1220–32.

## 11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Christian Hipfl, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Management von Knieprotheseninfektionen mit großem Knochenverlust unter Verwendung eines statischen Spacers mit intramedullärer Verankerung“ 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 kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

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

Datum

---

Unterschrift

### **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Die Konzeption der Studie wurde von Herrn Tobias Winkler, Michael Müller und mir entworfen. Basierend auf einer umfassenden Literaturrecherche meinerseits konnten wir das Studiendesign erstellen sowie die Ein- und Ausschlusskriterien und zu untersuchenden Parameter definieren. Zunächst erfolgte der konsekutive Einschluss der Patienten, welche in einer klinikinternen, prospektiv geführten Datenbank identifiziert wurden, und die Anlage eines pseudonymisierten Primärdatensatzes. Hierzu erfolgte eine intensive Recherche im digitalen Dokumentationssystem der Klinik (SAP, Walldorf, Deutschland) und eine Auswertung aller im Klinikarchiv verfügbaren analogen Patientenunterlagen. Die Akquise aller klinischen und mikrobiologischen Daten wurde allein durch mich durchgeführt. Die Auswertung und Interpretation der Daten erfolgte gemeinsam mit den Koautoren. Die mikrobiologischen Daten wurden durch Herrn Andrej Trampuz überprüft. Die statistischen Analysen wurden von mir durchgeführt und durch die Koautoren überprüft und interpretiert. Das Manuskript wurde allein von mir erstellt und von allen Koautoren korrigiert. Das finale Manuskript wurde von mir in einem zuvor festgelegten Journal eingereicht. Nach geringfügigen Änderungen des Manuskripts nach den Vorgaben der Reviewer wurde es schließlich zur Publikation angenommen. Die Studienergebnisse wurden von mir auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie in Berlin im Rahmen eines wissenschaftlichen Vortrages präsentiert.

Publikation: Hipfl C, Winkler T, Janz V, Perka C, Müller M. Management of Chronically Infected Total Knee Arthroplasty With Severe Bone Loss Using Static Spacers With Intramedullary Rods. J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7):1462-1469. doi: 10.1016/j.arth.2019.03.053. Epub 2019 Mar 29

Beitrag im Einzelnen: Erstautor

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## 12. Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"ORTHOPEDICS"** Selected Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 76 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE	35,110	6.093	0.044140
2	Journal of Physiotherapy	1,189	5.551	0.002780
3	OSTEOARTHRITIS AND CARTILAGE	16,264	4.879	0.027140
4	JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME	46,190	4.716	0.042700
5	ARTHROSCOPY-THE JOURNAL OF ARTHROSCOPIC AND RELATED SURGERY	17,057	4.433	0.021140
6	Bone & Joint Journal	5,865	4.301	0.024380
7	CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH	38,592	4.154	0.036010
8	EUROPEAN CELLS & MATERIALS	3,184	3.682	0.003620
9	Bone & Joint Research	1,111	3.652	0.004080
10	JOURNAL OF ARTHROPLASTY	18,401	3.524	0.034350
11	Acta Orthopaedica	8,685	3.217	0.009100
12	Spine Journal	9,595	3.196	0.019800
13	KNEE SURGERY SPORTS TRAUMATOLOGY ARTHROSCOPY	14,500	3.149	0.027480
14	Journal of Orthopaedic Translation	375	3.063	0.000980
15	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC & SPORTS PHYSICAL THERAPY	7,369	3.058	0.007160
16	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC RESEARCH	14,813	3.043	0.016510
16	PHYSICAL THERAPY	12,062	3.043	0.008890
18	Cartilage	818	2.961	0.001830

### **13. Publikation**

Hipfl C, Winkler T, Janz V, Perka C, Müller M

Management of Chronically Infected Total Knee Arthroplasty With Severe Bone Loss Using Static Spacers With Intramedullary Rods. J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7):1462-1469.

Link zum Dokument: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.03.053>

## **14. Lebenslauf**

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



## 15. Publikationsliste

### Originalarbeiten (Erst-Autor):

**Management of Chronically Infected Total Knee Arthroplasty With Severe Bone Loss Using Static Spacers With Intramedullary Rods.**

Hipfl C, Winkler T, Janz V, Perka C, Müller M.  
*J Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1462-1469.

**Cup-cage reconstruction for severe acetabular bone loss and pelvic discontinuity.**

Hipfl C, Janz V, Löchel J, Perka C, Wassilew GI.  
*Bone Joint J*. 2018 Nov;100-B(11):1442-1448.

**Detecting cam-type deformities on plain radiographs: what is the optimal lateral view?**

Hipfl C, Titz M, Chiari C, Schöpf V, Kainberger F, Windhager R, Domayer S.  
*Arch Orthop Trauma Surg*. 2017 Dec;137(12):1699-1705.

**Pelvic reconstruction following resection of malignant bone tumours using a stemmed acetabular pedestal cup.**

Hipfl C, Stihsen C, Puchner SE, Kaider A, Dominkus M, Funovics PT, Windhager R.  
*Bone Joint J*. 2017 Jun;99-B(6):841-848.

### Originalarbeiten (Ko-Autor):

**Acetabular defect reconstruction with porous tantalum shells and augments in revision total hip arthroplasty at 10-year follow-up.**

Löchel J, Janz V, Hipfl C, Perka C, Wassilew GI.  
*Bone Joint J*. 2019 Mar;101-B(3):311-316.

**Distal femoral reconstruction following failed total knee arthroplasty is accompanied with risk for complication and reduced joint function.**

Vertesich K, Puchner SE, Staats K, Schreiner M, Hipfl C, Kubista B, Holinka J, Windhager R.  
*BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Jan 31;20(1):47.

**Review of the outcomes of complex acetabular reconstructions using a stemmed acetabular pedestal component.**

Stihsen C, Hipfl C, Kubista B, Funovics PT, Dominkus M, Giurea A, Windhager R.  
*Bone Joint J*. 2016 Jun;98-B(6):772-9.

**Incidence and management of hip dislocation in tumour patients with a modular prosthesis of the proximal femur.**

Puchner SE, Funovics PT, Hipfl C, Dominkus M, Windhager R, Hofstaetter JG.  
*Int Orthop*. 2014 Aug;38(8):1677-84.

**Management of septic complications following modular endoprosthetic reconstruction of the proximal femur.**

Funovics PT, Hipfl C, Hofstaetter JG, Puchner S, Kotz RI, Dominkus M.  
*Int Orthop*. 2011 Oct;35(10):1437-44.

### Übersichtsarbeiten:

**Benigne zystische Knochenläsionen.** Hipfl C, Schwabe P, Märdian S, Melcher I, Schaser KD.  
*Unfallchirurg*. 2014 Oct;117(10):892-904.

### Buchbeiträge:

**Pathologische Frakturen der hüftgelenknahen Region.** Schaser KD, Melcher I, Hipfl C. In: *Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie Hüfte*. S 443-448. Hrsg.: Wirtz, Dieter Christian, Stöckle, Ulrich. Verlag: Thieme 2018.

## 16. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die den erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Tobias Winkler und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Müller für die Aushändigung des Themas, Betreuung und Ermöglichung dieser Dissertation. Außerdem danke ich den beiden herzlichst für das exzellente Mentoring sowohl im wissenschaftlichen als auch im klinischen Bereich. Dank ihnen konnte ich großes Selbstvertrauen gewinnen und die wesentlichen Schritte meiner chirurgischen Ausbildung setzen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Andrej Trampuz danke ich für die unermüdliche Bereitschaft und Expertise bei der Evaluation und Interpretation der mikrobiologischen Ergebnisse. Durch die stets freundliche und hochintellektuelle Auseinandersetzung hat er mein Interesse an der Forschung und Behandlung der periprothetischen Infektion noch weiter gestärkt.

Herrn Prof. Dr. med. Carsten Perka danke ich für jede Anregung und scharfsinnige Äußerung der wissenschaftlichen und klinischen Betrachtungsweisen, welche mich maßgeblich sowohl in der Umsetzung dieser Arbeit als auch in meiner klinischen Ausbildung beeinflusst haben.

Ich danke außerdem von ganzen Herzen meinen Eltern Anita und Alfred Hipfl, die mir diesen beruflichen Werdegang ermöglicht haben, sowie meinen Geschwistern Lisa, Markus und Werner Hipfl. Mein tiefster Dank gilt meiner Verlobten Dina Münzfeld für ihre Unterstützung in allen Lebensbereichen.