

Aus dem Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Klinische Charakteristika und Einfluss einer Biofilm – aktiven
antimikrobiellen Therapie auf das Outcome implantatassoziierter
Infektionen der Wirbelsäule - Eine retrospektive Studie von 104
Patienten zwischen 2005 – 2014

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Karolin Fulde
(geborene Köder)

Datum der Promotion: 04.03.2022

VORWORT

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

„Outcome of spinal implant-associated infections treated with or without biofilm - active antibiotics: result from a 10-year cohort study“(1), (Karolin Köder, Sebastian Hardt, Max S. Gellert, Judith Haupenthal, Nora Renz, Michael Putzier, Carsten Perka and Andrej Trampuz. *Infection. A Journal of Infectious Diseases*. 2020. 48:559-568) / 05.05.2020.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Bildnachweis.....	6
1.1. Abbildungsverzeichnis.....	6
1.2. Abbildungsquellen	6
1.3. Tabellenverzeichnis	7
2. Abkürzungsverzeichnis.....	8
3. Abstract	10
4. Einführung	14
4.1. Operative Eingriffe der Wirbelsäule.....	14
4.2. Die implantatassoziierte Infektion der Wirbelsäule	16
4.2.2. Pathogenese.....	18
4.2.3. Biofilm und antimikrobielle Resistenz.....	18
4.2.4. Klassifikation.....	21
4.2.5. Risikofaktoren	22
4.2.6. Präventionsmöglichkeiten	23
4.2.7. Antimikrobielle Prophylaxe	24
4.3. Diagnostik.....	25
4.3.1. Klinik.....	25
4.3.2. Laborchemische Änderungen.....	26
4.3.3. Bildgebung.....	26
4.3.4. Mikrobiologie.....	27
4.3.5. Molekulare Methoden	28
4.3.6. Histopathologie.....	28
4.4. Keimspektrum	29
4.5. Therapie.....	29
4.5.1. Chirurgische Therapie.....	29
4.5.2. Antimikrobielle Therapie	30
4.5.3. Rifampicin – Beispiel einer Biofilm – aktiven Substanz.....	31
5. Fragestellung	34
6. Material und Methodik	35
6.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	35
6.2. Definition der implantatassoziierten Infektion	35

6.3.	Endpunkt.....	36
6.4.	Therapie.....	37
6.4.1.	<i>Chirurgische Therapie</i>	37
6.4.2.	<i>Definition einer Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie</i>	38
6.5.	Datenerhebung.....	43
6.5.1.	<i>Deskriptive Daten</i>	45
6.5.2.	<i>Definition des Therapieerfolges</i>	45
6.5.3.	<i>Nacherfassung / Follow - Up</i>	46
6.6.	Statistische Auswertung.....	48
7.	Ergebnisse.....	49
7.1.	Patientenkollektiv.....	49
7.1.1.	<i>Deskriptive Daten</i>	49
7.1.2.	<i>Komorbiditäten</i>	50
7.1.3.	<i>Initial erfolgter chirurgischer Eingriff</i>	50
7.2.	Diagnostik und Infektionscharakteristika.....	52
7.3.	Erregerspektrum.....	55
7.4.	Chirurgische Therapie.....	57
7.5.	Beurteilung des Therapieerfolges.....	58
7.5.1.	<i>Infektionsfreies Überleben</i>	58
7.5.2.	<i>Therapieergebnis - beeinflussende Faktoren</i>	59
7.5.3.	<i>Funktionelle Ergebnisse</i>	62
7.5.4.	<i>Implantaterhalt</i>	63
8.	Diskussion.....	64
8.1.	Studienziel.....	64
8.2.	Bewertung des Studiendesigns.....	64
8.3.	Vergleich mit der aktuellen Literatur.....	65
8.3.1.	<i>Patientencharakteristika</i>	65
8.3.2.	<i>Initialer chirurgischer Eingriff</i>	65
8.3.3.	<i>Diagnostik</i>	66
8.3.4.	<i>Mikrobielle Ergebnisse</i>	68
8.3.5.	<i>Therapieerfolg</i>	69
8.3.6.	<i>Chirurgische Therapie</i>	69

8.3.7. Antimikrobielle Therapie	71
8.4. Limitationen der Arbeit	74
8.5. Schlussfolgerung und klinische Implikation	76
8.6. Ausblick	77
9. Literaturverzeichnis	78
10. Eidesstattliche Versicherung	87
11. Anteilserklärung	89
12. Lebenslauf	90
13. Publikationsliste	92
14. Danksagung	93

1. Bildnachweis

1.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Spondylodese mit implantiertem Cage und dorsaler Stabilisierung mittels Pedikelschrauben und Metallstangen	15
Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Biofilmes	20
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Therapiealgorithmus im Falle einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule	37
Abbildung 4: Original Vorlage zur Erstellung des CRF	43 - 44
Abbildung 5: Original Fragebogen zur Nacherfassung der Patientendaten	47
Abbildung 6: Kaplan – Meier Kurve des infektionsfreien Überlebens von 69 Patienten mit implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule	58
Abbildung 7: Kaplan – Meier Kurve des infektionsfreien Überlebens von 69 Patienten mit implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule, unterteilt in Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie und nicht Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie	61
Abbildung 8: Diagramm zur Veranschaulichung der Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Nacherfassung, in Anhängigkeit von der antimikrobiellen Therapie	62
Abbildung 9: Zusammenfassung der Vorteile einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie	73

1.2. Abbildungsquellen

Abbildung 1 – 5, 9: Selbst erstellte Abbildungen, mit freundlicher Unterstützung durch Leticia Puerta. Alle Nutzungsrechte der Abbildungen liegen bei mir, Karolin Fulde.

Abbildung 6 – 8: Angepasst und übernommen aus der Publikation „Outcome of spinal implant – associated infections treated with or without biofilm – active antibiotics: result from a 10 – year cohort study“, in welcher ich Hauptautorin bin und somit die umfangliche Nutzung der Abbildungen gestattet ist.

1.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Gegenüberstellung der Charakteristika einer frühen und späten implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule	22
Tabelle 2:	Definition der Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie	39 - 42
Tabelle 3:	Charakteristika der 93 Patienten mit implantatassoziiierter Infektion der Wirbelsäule	51 - 52
Tabelle 4:	Infektionscharakteristika der 93 Patienten mit implantatassoziiierter Infektion der Wirbelsäule	53 - 54
Tabelle 5:	Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen.....	56
Tabelle 6:	Chirurgische Therapie der Patienten mit implantatassoziiierter Infektion der Wirbelsäule	57
Tabelle 7:	Univariate Analyse zur Darstellung des Einflusses individueller Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Therapieversagens	59 - 60

2. Abkürzungsverzeichnis

ASA	englisch für „ <i>American Society of Anesthesiology</i> “
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CDC	englisch für „ <i>Centers for Diseases Control and Prevention</i> “
°C	Grad Celsius
CRF	englisch für „ <i>case report form</i> “
CT	Computertomographie
CRP	C – reaktives Protein
DNA	englisch für „ <i>desoxyribonucleic acid</i> “
FDG-PET	2 – deoxy – 2 – fluoro – D - glucose – Positronenemissionstomographie
g	Gramm
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	Hazard Ratio
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPF	englisch für „ <i>high power field</i> “
i. v.	intravenös
KBE	Koloniebildende Einheiten
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m²	Quadratmeter
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRSA	Methicillin - resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numerische Rating – Skala
PCR	englisch für „ <i>polymerase chain reaction</i> “
p. o.	per os
rRNA	englisch für „ <i>ribosomal ribonucleic acid</i> “
spp.	latein für „ <i>species pluralis</i> “

VRE Vancomycin - resistente Enterokokken

3. Abstract

Einleitung. Mit zunehmender Anzahl an instrumentierten Wirbelsäulenoperationen steigt die Anzahl implantatassoziiertes Infektionen. Trotzdem mangelt es weiterhin an einheitlichen Therapiekonzepten. Biofilm – aktive Antibiotika können das Therapieergebnis implantatassoziiertes Infektionen verbessern. Ihre Rolle im Falle implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule ist derzeit jedoch unzureichend erforscht.

In der vorliegenden Studie analysierten wir Patienten - und Infektionscharakteristika dieser Infektionen und evaluierten den Einfluss einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie auf deren Therapieergebnis.

Methodik. In diese retrospektive Studie wurden 104 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von März 2005 bis Dezember 2014 im Zentrum für muskuloskeletale Chirurgie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden und unserer Definition der implantatassoziiertes Wirbelsäuleninfektion entsprachen. 93 der Patienten wiesen einen vollständigen deskriptiven Datensatz auf, bei 69 Patienten gelang die vollständige Nacherfassung.

Es wurden demographische, klinische, diagnostische und therapeutische Daten erhoben und die Therapieergebnisse durch einen krankheitsspezifischen Fragebogen ausgewertet. Retrospektiv erfolgte dann die Einteilung der Patienten in Kohorten mit und ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie. Die Wahrscheinlichkeit des infektionsfreien Überlebens in Abhängigkeit der antimikrobiellen Therapie wurde mittels Kaplan – Meier analysiert. Das Cox – Regressionsmodell diente zur Identifikation weiterer Therapieoutcome - beeinflussender Faktoren.

Ergebnisse. Nach einer medianen Nacherfassungszeit von 590 Tagen (8 – 3235 Tage), waren 67% der Patienten (95% Konfidenzintervall (KI) 55 – 82%) nach einem Jahr und 58% (95% KI 43 – 71%) nach zwei Jahren infektionsfrei. 61 der Patienten (66%) litten an einer frühen und 32 Patienten (34%) an einer späten Infektion.

30 Patienten (32%) wurden mit einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie behandelt und 63 Patienten (68%) ohne diese. Die signifikant erhöhte Infektionsfreiheit der Patientenkohorte mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie betrug 94% (95% KI

85% - 99%) nach einem Jahr und 84% (95% KI 71% - 93%) nach zwei Jahren. Patienten ohne Biofilm – aktive Therapie erreichten eine Infektionsfreiheit von 57% (95% KI 39% - 80%) nach einem Jahr und 49% (95% KI 28% - 61%) nach zwei Jahren ($p = 0,009$).

Eine Biofilm – aktive Therapie (Hazard Ratio (HR) 0,24; 95% KI 0,07 – 0,79; $p = 0,019$), Infektionen mit *Staphylococcus aureus* (HR 2,19; 95% KI 1,04 – 4,62; $p = 0,039$) sowie polymikrobielle Infektionen (HR 2,44; 95% KI 1,09 – 6,04; $p = 0,045$) zeigten einen signifikanten Einfluss auf das infektionsfreie Überleben.

Schlussfolgerung. Eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie war signifikant mit einem besseren Therapieergebnis assoziiert und unterstreicht somit deren Notwendigkeit im Falle von implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule.

Introduction. As the number of instrumented spine operations increases more implant-associated infections appear. Nevertheless, there is still a lack of uniform therapeutic concepts. Biofilm - active antibiotics are suggested to improve the outcome of implant - associated infections. However, their role in case of implant - associated spinal infections is currently poorly explored.

In the present study, we analyzed patient - and infection characteristics and evaluated the impact of biofilm - active antimicrobial therapy on their therapeutic outcome.

Methods. This retrospective study included 104 patients treated at the Center for Musculoskeletal Surgery of the Medical Faculty Charité - Berlin from March 2005 to December 2014, who met our definition of implant-associated spine infection. 93 of the patients had a complete descriptive data set, in 69 patients the complete follow - up was available.

Demographic, clinical, diagnostic, and therapeutic data were collected, and treatment outcomes were evaluated by a disease - specific questionnaire. Retrospectively, patients were divided into cohorts with and without biofilm - active antimicrobial therapy.

The probability of infection – free survival as a function of antimicrobial therapy was analyzed using Kaplan – Meier - method. The Cox - proportional hazards regression model was used to identify additional factors associated with therapy outcome.

Results. After a median follow - up of 590 days (8 - 3235 days), 67% of the patients (95% CI 55 - 82%) had remained infection - free at one year and 58% (95% CI 43 - 71%) after two years. Early - onset infection was diagnosed in 61 (66%) and late - onset in 32 patients (34%).

Thirty patients (32%) were treated with biofilm - active antimicrobial therapy and 63 (68%) without it. The significantly longer infection - free survival of patients with biofilm - active antimicrobial therapy was 94% (95% CI 85%-99%) after one year and 84% (95% CI 71%-93%) after two years. Patients without biofilm - active therapy achieved an infection – free survival of 57% (95% CI 39%-80%) after one year and 49% (95% CI 28%-61%) after two years ($p = 0.009$). Treatment with Biofilm - active antibiotics (HR 0.24; 95% CI 0.07 - 0.77; $p = 0.019$), infection with *Staphylococcus aureus* (HR 2.19; 95% CI 1.04 - 4.62; $p = 0.039$) and polymicrobial infection (HR 2.44; 95% CI 1.09 - 6.04; $p = 0.045$) were significantly associated with treatment outcome.

Conclusion. Biofilm - active antimicrobial therapy was significantly associated with better treatment outcome, thus emphasizing its necessity in the case of implant -associated spinal infections.

4. Einführung

4.1. Operative Eingriffe der Wirbelsäule

Im Laufe der letzten Jahrzehnte zeigte sich ein deutlicher Anstieg in der operativen Versorgung der Wirbelsäule (2). Während die Eingriffe initial zur Versorgung von Instabilitäten und Deformitäten in Folge von Skoliose und Traumata dienten, hat sich das heutige Indikationsspektrum deutlich erweitert. So werden zudem vermehrt angeborene oder degenerative Fehlstellungen, Osteochondrosen, Spondylolisthesen, spinale Stenosen, Infektionen oder Tumorerkrankungen operativ behandelt (3, 4).

Studien bestätigten den weltweiten Anstieg operativer Instrumentierungen der Wirbelsäule (3, 5). So zeigte sich beispielsweise in Kanada ein Anstieg der lumbalen Fusionsoperationen von 6,2 auf 14,2 Eingriffe pro 100.000 Einwohner von 1993 bis 2012 (5). In Großbritannien beschrieb Provaggi et al. einen Anstieg der Spondylodesen um 63% in den Jahren 2005 bis 2015 (3).

Neben dem breiteren Indikationsspektrum führen die Möglichkeiten besserer Bildgebungen und der Fortschritt der operativen Techniken durch technische Neuerungen zu diesem Anstieg (6).

Die Spondylodese, stellt den häufigsten operativen Eingriff der Wirbelsäule dar. Sie ist eine effektive Methode zur Korrektur und Versorgung von Deformitäten und Frakturen und dient zudem zur Stabilisierung der Wirbelsäule bei fortgeschrittener Osteochondrose sowie bei Spondylolisthese. Die Fusion zweier Wirbelkörper kann heutzutage über eine Vielzahl von operativen Methoden, chirurgischen Zugängen und unterschiedlichen Implantatoptionen erfolgen. Die Entscheidung wird individuell getroffen und ist größtenteils vom Operateur, der Operationsindikation und dem Patienten abhängig (6). In Abbildung 1 erfolgt die schematische Darstellung einer Spondylodese mittels Metallstangen und Pedikelschrauben sowie den Bandscheibenersatz durch einen implantierten Cage.

Moderne Operationstechniken ermöglichen heute vermehrt minimalinvasive Eingriffe mit nur wenigen, kurzen Hautschnitten (7). Ein großer Vorteil dieser Operationstechniken stellt die geringere Verletzung des Weichteilgewebes dar. Hierbei werden Dornfortsatz,

die Sehnenansätze des Musculus multifidus sowie die supraspinösen und interspinösen Bänder geschont (8).

Minimalinvasive Techniken führen häufig zu einer besseren postoperativen Stabilität, einem geringeren intraoperativen Blutverlust und ermöglichen eine frühzeitigere Mobilisierung. Damit einher gehen kürzere Hospitalisierungszeiten und geringere postoperative Infektionsraten (9).

Neben dem klassischen Zugangsweg von dorsal (posterior) ist durch die minimalinvasiven Techniken auch eine operative Versorgung von ventral (anterior) oder von lateral möglich. Vorteil dieser Varianten ist ein Umgehen der paraspinalen Muskulatur, des Spinalkanals und der Nervenwurzeln, nachteilig ist das Risiko abdomineller Verletzungen (4).

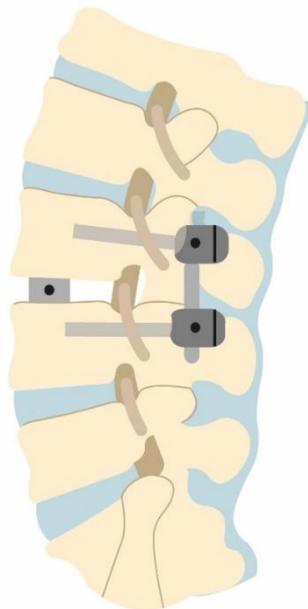


Abbildung 1: Schematische Darstellung einer Spondylodese mit implantiertem Cage und dorsaler Stabilisierung mittels Pedikelschrauben und Metallstangen.

4.2. Die implantatassoziierte Infektion der Wirbelsäule

Mit zunehmender Anzahl an operativen Instrumentierungen der Wirbelsäule steigt entsprechend die Inzidenzrate der implantatassoziierten Infektionen (10-16).

Dennoch mangelt es weiterhin an einheitlichen Studien und Daten bezüglich Risikofaktoren einer Infektion, entsprechenden Präventionsmaßnahmen und Therapiempfehlungen (17, 18). Trotz optimierter Operationsverfahren und verbesserter antimikrobieller Therapien stellt die implantatassoziierte Infektion nach wie vor ein aufwendig zu behandelndes Problem der orthopädischen Chirurgie dar.

Implantatassoziierte Infektionen der Wirbelsäule gehen häufig mit einer eingeschränkten Lebensqualität, geprägt von langen Krankenhausaufenthalten, antimikrobiellen Langzeittherapien und zahlreichen Folge - Operationen einher. Die Patienten beklagen Bewegungseinschränkungen und eine voranschreitende Degeneration der Wirbelsäule. Neurologische Folgeschäden bis hin zur Sepsis und Tod gehören zu den schwerwiegendsten Komplikationen nach implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule (19-23).

Dies alles ist zwangsläufig mit einem sehr hohen Kostenaufwand für das Gesundheitssystem vergesellschaftet (23-26).

4.2.1. Definition und Inzidenz

In der aktuellen Literatur unterscheiden sich die Inzidenzen von implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule deutlich. Sie wird in der aktuellen Literatur von 0,5% bis zu 16,7% angegeben (10, 27, 28).

Ursächlich für die breite Variation der Inzidenzen ist das Fehlen standardisierter Definitionskriterien (29). In zahlreichen Studien bestehen unterschiedlichste diagnostische Ansätze, verschiedene Nachbeobachtungszeiträume und sehr heterogene Patientenpopulationen (30).

So definieren beispielsweise Barnes et al. die implantatassoziierte Infektion nach den Definitionskriterien des *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) (31).

Eine implantatassoziierte Infektion besteht demnach dann, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- 1) Wachstum eines mikrobiellen Erregers in mindestens zwei unabhängigen periimplantären Gewebeproben
- 2) Ausbildung einer mit dem Gelenk kommunizierenden Fistel
- 3) Erfüllung mindestens drei der folgenden Minor Kriterien:
 - Erhöhung des Serum C – reaktiven Proteins (CRP; > 100 mg / l) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG; > 30 mm / h)
 - Erhöhung der Leukozytenanzahl (> 10.000 / µl) innerhalb der Synovialflüssigkeit oder mindestens zweifach positives Testergebnis im Leukozytenesterase - Test der Synovialflüssigkeit
 - Ergebnis der histologischen Analyse des periimplantären Gewebes mit mehr als fünf neutrophilen Granulozyten pro *high power field* (HPF)
 - Wachstum eines mikrobiellen Erregers in einer Gewebeprobe

Entsprechend dieser Kriterien ermittelten Barnes et al. in ihrer 2012 veröffentlichten Studie eine Inzidenz von implantatassoziierten Infektionen von 16,7% bei Patienten, die sich einer operativen Instrumentierung an der Halswirbelsäule unterzogen (28).

Collins et al. beschrieb hingegen eine Inzidenz von 3,7% nach operativer Instrumentierung der Halswirbelsäule (32). In dieser Studie wurde lediglich die Notwendigkeit des Implantatwechsels, in Kombination mit mikrobiellem Wachstum in mindestens drei von sechs Gewebeproben als bestehende Infektion definiert (32).

Der Entschluss zum Wechsel der Implantate basierte auf klinischen Symptomen, wie anhaltenden Rückenschmerzen, Wundsekretion, erhöhten Entzündungsparametern oder dem bestehenden Verdacht auf eine Infektion in der Bildgebung.

Anhand dieser beiden Studien wird die Auswirkung unterschiedlicher Definitionen auf die Inzidenz der implantatassoziierten Infektionen deutlich sichtbar.

Wir beziehen in dieser Arbeit die Definition einer implantatassoziierten Infektion aus den Definitionskriterien für generelle implantatassoziierte Infektionen des CDC und passten die Kriterien entsprechend der Empfehlungen von Kowalski et al. und Dubée et al. an, um eine bessere Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten (31, 33, 34). Die ausführliche Erläuterung unserer Definition einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule ist unter dem Gliederungspunkt „Material und Methodik“ (siehe „6.2. Definition der implantatassoziierten Infektion“) zu finden.

4.2.2. Pathogenese

Die Infektion eines Implantates kann intraoperativ, per continuitatem oder hämatogen erfolgen. Etwa zwei Drittel der Infektionen entstehen durch eine direkte intraoperative Besiedlung des Implantates, oder durch die Kolonisation und Infektion in Folge von postoperativen Wundheilungsstörungen (35). Zudem ist die Kolonisation durch direkten Kontakt zu benachbarten infizierten Stellen, wie beispielsweise einer bestehenden Osteomyelitis oder einem infizierten Hämatom, möglich (per continuitatem). Eine hämatogene Streuung der Erreger von anderen Infektionsherden wie beispielsweise Haut – oder Harnwegsinfektionen oder Pneumonien (12).

Die Problematik einer implantatassoziierten Infektion liegt in der Bildung eines Biofilmes auf dessen Oberfläche.

4.2.3. Biofilm und antimikrobielle Resistenz

Bakterien können sich in zwei Lebensformen befinden, der planktonischen, frei lebenden Form, in der die Mikroorganismen metabolisch aktiv sind und sich schnell replizieren, und in der metabolisch weniger aktiven (stationären) Form, dem Biofilm.

Der Begriff Biofilm bezeichnet eine Ansammlung von organisiert lebenden Mikroorganismen innerhalb einer Schleimschicht. Geprägt wurde der Terminus 1978 durch Costerton et al. (36).

Viele bakterielle Infektionen sind Biofilm - assoziiert. Dazu zählen beispielsweise chronische Lungeninfektionen, Harnwegsinfektionen und Wundinfektionen sowie die Kolonisation von medizinischen Hilfsmitteln wie Katheter, mechanische Herzklappen, Herzschrittmacher, Gelenkprothesen oder Wirbelsäulenimplantate (37-40).

Bakterien haften mithilfe spezifischer Faktoren an der Oberflächen und gehen anschließend durch veränderte Genexpression in eine stationäre Wachstumsphase über (41-43). Die Mikroorganismen scheiden polymere Verbindungen aus, durch die sich eine Matrix um die Organismen bildet. Hierzu zählen vor allem Exopolysaccharide und Proteine. Ein reifer Biofilm setzt sich etwa zu 30% aus Bakterien und etwa zu 70% aus einer amorphen Matrix zusammen (37, 44).

Exopolysaccharide sind hochmolekulare Polymere, welche Bakterien aus Zuckerrückständen bilden und in die Umgebung abgeben (37). Unter dem Elektronenmikroskop ähneln diese langen Strängen, die ein verzweigtes Netzwerk bilden. Sie dienen als Gerüst zur möglichen Ablagerung weiterer Proteine, Kohlenhydrate, Fette und Nukleinsäuren. Die Komponenten dieser Exopolysaccharide unterscheiden sich in Abhängigkeit der jeweiligen Mikroorganismen (37).

Studien zeigten zudem, dass sich innerhalb des Biofilmes extrazelluläre bakterielle Desoxyribonukleinsäure (englisch für „*desoxyribonucleinacid*“ = DNA) befindet. Diese entsteht nicht, wie anfänglich vermutet, durch Lyse der Bakterien, sondern wird speziell gebildet und abgesondert (45). Ihre Aufgabe besteht darin, die Adhäsion der Mikroorganismen an der Oberfläche zu verstärken. Des Weiteren verhindert die extrazelluläre DNA den Transport von antimikrobiellen Substanzen innerhalb des Biofilmes (46, 47) und ermöglicht einen horizontalen Gentransfer und somit die Verbreitung der Gene zur antimikrobiellen Resistenz (37). Der horizontale Gentransfer ist innerhalb des Biofilmes gegenüber den frei schwimmenden, planktonischen Bakterien signifikant erhöht (48).

Die Bildung eines Biofilmes, dargestellt in Abbildung 2, bietet den Mikroorganismen die Möglichkeit in unterschiedlichsten Umgebungssituationen zu bestehen. Durch die Adhäsion können sie nur erschwert abgewaschen oder mit dem Blutstrom weggespült werden.

Zudem besteht auf dem Fremdkörper keine Mikrozirkulation, die eine Voraussetzung für die wirtseigene Abwehr und Wirkung der antimikrobiellen Therapie bildet (49). Somit sind die Erreger im Biofilm bis zu 1000 - mal resistenter, als frei lebende Organismen (50, 51).

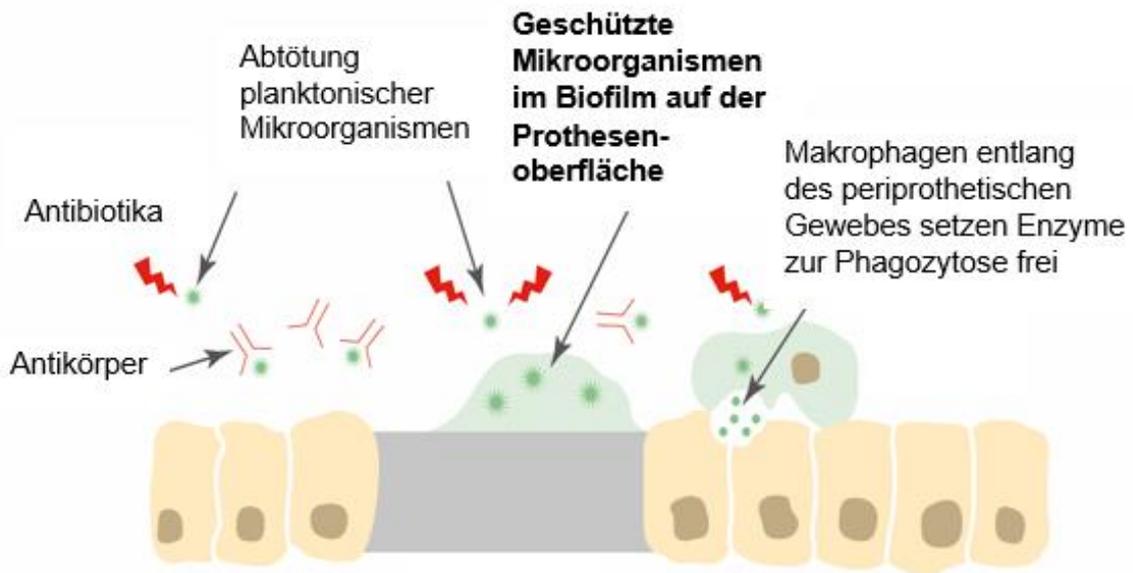


Abbildung 2: Schematische Darstellung eines Biofilmes.

Bemerkung: Während planktonische Bakterien durch die wirtseigene Abwehr und antimikrobielle Substanzen abgetötet werden, persistieren die Mikroorganismen im Biofilm.

Die limitierte Erreichbarkeit der Bakterien innerhalb des Biofilmes stellt eine der größten Herausforderungen der Behandlung der implantatassoziierten Infektionen dar. Trotz Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen gegenüber planktonischer Mikroorganismen persistieren im Biofilm organisierte Erreger.

Die Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen im Falle Biofilm - assoziierter Infektionen zeigen in *in - vitro* - Versuchen deutlich bessere Ergebnisse, verglichen mit der *in - vivo* - Wirksamkeit (43). Die antimikrobielle Zugänglichkeit des Biofilmes ist zeitabhängig, da sich dieser innerhalb der ersten Tage von einem jungen zu einem reifen Biofilm entwickelt (52). In *in - vitro* - Studien zeigen sich häufig weniger komplexe Biofilme als *in - vivo*, was die Diskrepanz der Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen erklärt und das Problem der Sanierung implantatassoziierten Infektionen unterstreicht (43). Selbst *in - vitro* deutlich bakterizide Substanzen sind für die Eradikation des Biofilmes teilweise nicht ausreichend (53, 54). Ausschlaggebend für eine erfolgreiche Therapie ist demzufolge die Verwendung antimikrobieller Substanzen, die sowohl sensibel auf das entsprechende Bakterium reagieren sowie die Möglichkeit besitzen, die Matrix des Biofilmes zu durchbrechen (39).

Biofilm - aktive Substanzen sind in der Lage, vor allem sich noch in der Bildung befindliche Biofilme zu eradizieren. Zu den Biofilm – aktiven Antibiotika zählen Rifampicin, welches vor allem Staphylokokken und *Cutibacterium acnes* (grampositives Spektrum) eliminiert und Chinolone (vor allem das Ciprofloxacin), welche sich im Falle einer Infektion mit gramnegativen Stäbchen als wirksam erweisen (55).

Unsere Definition einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie wird unter dem Gliederungspunkt „Material und Methodik“ (siehe „6.4.2. Definition einer Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie“) näher erläutert.

4.2.4. Klassifikation

Abhängig vom Zeitintervall zwischen Implantation und dem Auftreten der Infektion wird zwischen frühen (akuten) und späten (chronischen) Infektionen unterschieden (56-58). Eine Gegenüberstellung der Merkmale beider Infektionstypen befindet sich in Tabelle 1. Die Patienten unterscheiden sich sowohl hinsichtlich ihrer Klinik, als auch in der Reife des gebildeten Biofilmes. Einheitliche Definitionskriterien zur Festlegung der Zeitspannen im Falle von implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule fehlen. Der Zeitpunkt, ab dem eine Infektion als Spätinfektion definiert ist, variiert von 30 Tagen bis zu einem Jahr nach Implantation (1, 56). In dieser Arbeit definierten wir einen Infektionsbeginn bis einschließlich dem 30. postoperativen Tag als eine frühe Infektion.

Bereits über diesen Zeitraum hinaus bestehende Infektionen sind in der Regel mit einem reifen Biofilm assoziiert und damit als chronische Infektion zu werten. Ihr Keimpektrum ist vor allem durch niedrig virulente Erreger, wie Koagulase - negative Staphylokokken und *Cutibacterium* spp. geprägt. Eine kulturelle Anzucht dieser Mikroorganismen kann bis zu 14 Tagen dauern, was ein Grund für die erschwerte Diagnostik ist (56).

Klinisch präsentieren sich Patienten mit einer frühen implantatassoziierten Infektion eher mit akuten Schmerzen und einer lokalen Entzündungsreaktion. Patienten mit einer späten Infektion, präsentieren vor allem chronische Schmerzen oder eine frühzeitige Lockerung der Implantate (59).

Tabelle 1		
	Frühe (akute) Infektion	Späte (chronische) Infektion
Zeitintervall zwischen Implantation und Infektion	≤ 30 Tage	> 30 Tage
Klinische Symptomatik	Akute Schmerzen lokale Entzündungsreaktion (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz) Fieber Wunddehiszenz mit Wundsekretion	chronische Schmerzen Implantatlockerung neurologische Symptomatik Fistelbildung
Reife des Biofilmes	unreif	reif
Keimspektrum	<i>Staphylococcus aureus</i> , Streptokokken, Enterokokken	Koagulase - negative Staphylokokken, <i>Cutibacterium spp</i>

Tabelle 1: Gegenüberstellung der Charakteristika einer frühen und späten implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule.

4.2.5. Risikofaktoren

Zu den patientenabhängigen Risikofaktoren für die Entwicklung einer implantatassoziierten Infektion zählen ein hohes Patientenalter, bestehender Nikotin- oder Alkoholabusus, Adipositas und ein schlechter Hygienestatus (60-63). Zudem stellen Komorbiditäten, wie ein bestehender Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie oder Immunsuppression, einen negativen Prädiktor dar (29, 63-74).

Auch patientenunabhängige, intraoperative Faktoren können das Risiko für eine perioperative Infektion signifikant erhöhen. Hierbei scheinen der posteriore Zugang, eine lange Operationsdauer und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen mit einer erhöhten Zahl an postoperativen Infekten assoziiert zu sein (26, 60, 63, 75, 76).

Das Ablösen der dorsalen Spinalmuskulatur bei Operationen über einen posterioren Zugang erhöht das Risiko eines intraoperativen Blutverlustes. Eine dadurch verminderte Perfusion des Gewebes ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko vergesellschaftet (26).

Pull ter Gunne et al. verglichen in ihrer Studie das Auftreten von implantatassoziierten Infektionen nach instrumentierter Wirbelsäulenoperation und berichteten von signifikant weniger Infektionen nach erfolgten Eingriffen über anterioren Zugangsweg (76). Es wird angenommen, dass die verbesserte Vaskularisierung und ein vermehrter Lymphabfluss anterior der Wirbelsäule für eine schnellere Beseitigung einer bakteriellen Kontamination sorgen (76). In genannter Studie waren isolierte anteriore chirurgische Zugänge mit einem 1,7 prozentigen Risiko zur Entwicklung einer implantatassoziierten Infektion assoziiert. Jede Operation, in der ein Zugang von posterior gewählt wurde, war mit einem Infektionsrisiko von 4,4% assoziiert (76).

Postoperative Infektionen können durch verlängerte Bettruhe, Hautmazerationen in Wundnähe oder Drainagen, die nach lumbosakralen Eingriffen in Richtung des Rektums führen begünstigt werden (60).

4.2.6. Präventionsmöglichkeiten

Um das Risiko einer implantatassoziierten Infektion zu reduzieren, müssen drei wichtige Behandlungsphasen betrachtet werden, die präoperative, intraoperative und postoperative Phase (26, 77).

Präoperativ gilt es, die oben beschriebenen Risikofaktoren möglichst zu minimieren. Dazu zählen eine gute Blutzuckereinstellung sowie die Ermutigung adipöser Patienten zur Gewichtsreduktion (26). Dies kann mit Hilfe von Schulungen zur Ernährungsumstellung und Modifikation des Lebensstiles oder durch die Anpassung der Blutzuckermedikation erfolgen.

Besteht ein ausgeprägtes Risikoprofil, sollte eine erneute Abwägung der Notwendigkeit einer operativen Versorgung erfolgen und die voraussichtlich günstigste Operationstechnik gewählt werden (26). Präoperative Laborkontrollen zur Einschätzung und Anpassung der Gerinnungssituation sind obligat.

Eine perioperative antimikrobielle Prophylaxe kann die Entstehung implantatassoziiertes Infektionen reduzieren (78). Empfehlungen zur perioperativen antimikrobiellen

Prophylaxe werden in dem folgenden Gliederungspunkt (siehe „4.2.7. Antimikrobielle Prophylaxe“) näher erläutert.

Intraoperativ sollte der Blutverlust sowie die Länge des operativen Eingriffes minimiert werden.

Zur postoperativen Prophylaxe zählen sterile Verbandwechsel sowie die enge Anbindung der Patienten an Nachsorgeprogramme. Laborwertkontrollen können der Beobachtung der Kinetik der Entzündungsparameter dienen. Während ein postoperativer Anstieg physiologisch ist, können ein zweiter Anstieg oder persistierend hohe Entzündungsparameter auf eine akute Infektion hinweisen.

Infektionen der Wirbelsäule können sich erst nach einem langen Zeitraum klinisch zeigen. Regelmäßige postoperative Bildgebungen nach operativer Instrumentierung der Wirbelsäule werden vermehrt diskutiert (79). Aktuell gibt es diesbezüglich noch keine klare Empfehlung. Eine regelmäßige klinische und radiologische Nachsorge sollte individuell abgewogen werden.

4.2.7. Antimikrobielle Prophylaxe

Eine richtig durchgeführte perioperative Antibiotikaprophylaxe kann das Auftreten postoperativer Infektionen reduzieren und hat sich somit für orthopädische Eingriffe etabliert (78). Bei einer Operationsdauer unter drei Stunden ist eine einzige perioperative Antibiotikagabe (*single – shot*) ausreichend. Bei längeren operativen Eingriffen sollte intraoperativ nach drei Stunden eine weitere Gabe des Antibiotikums erfolgen. Ebenso sollte bei einem Blutverlust von über zwei Litern oder der Notwendigkeit einer Volumengabe von über zwei Litern eine weitere antibiotische Gabe erfolgen, um einen ausreichenden Gewebespiegel des Antibiotikums zu gewährleisten (78).

In der orthopädischen Chirurgie haben sich hauptsächlich Cephalosporine der ersten oder zweiten Generation bewährt. Vancomycin eignet sich im Falle einer Hautkolonisation mit Methicillin – resistentem *Staphylococcus aureus* oder bei bestehender Cephalosporinallergie. Eine Therapie mit breiterem Spektrum (beispielsweise mittels Carbapenemen) scheint der perioperativen Prophylaxe mit Cephalosporinen nicht überlegen zu sein und sollte nur als Therapiereserve im Falle schwerer Infektionen Verwendung finden (80).

Neben der standardisierten perioperativen Antibiotikaprophylaxe wird in unserer Klinik, wie in der Literatur empfohlen, lokales Vancomycin – Pulver in der Wirbelsäulen Chirurgie verwendet (81).

Das Glykopeptidantibiotikum Vancomycin hemmt die zur Quervernetzung von Mureinvorstufen notwendige Transglykosylierungsreaktion und wirkt somit in der Anfangsphase der Zellwandsynthese.

Es zeigt sich ein signifikant reduziertes Risiko einer postoperativen Infektion nach Anwendung des Vancomycin - Pulvers (18, 77, 81-85). Zudem ermöglicht die lokale Anwendung eine Minimierung der systemischen Nebenwirkungen, da sich keine nennenswerte Konzentration im Blutserum anreichert (85-87).

4.3. Diagnostik

Zur Diagnostik einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule ist eine Kombination aus der klinischen Symptomatik des Patienten, Laborparametern, Bildgebung, Mikrobiologie und Histopathologie notwendig (16, 50).

4.3.1. Klinik

In der klinischen Untersuchung des Patienten weisen isolierter Rückenschmerz, Perkussionsschmerz, Wundsekretion sowie lokale Rötung und Schwellung auf eine Infektion hin (19). Fieber stellt kein obligates Symptom einer implantatassoziierten Infektion dar. Patienten mit chronischen Infektionen mit niedrig virulenten Erregern weisen häufig chronische Rückenschmerzen, Lockerungen der Implantate und neurologische Ausfälle auf (59).

4.3.2. Laborchemische Änderungen

Die Diagnosestellung einer implantatassoziierten Infektion wird durch unspezifische oder normwertige Entzündungsparameter deutlich erschwert. Der CRP – Wert, als laborchemischer Entzündungsmarker, kann als mögliche diagnostische Unterstützung zur Identifizierung einer akuten Infektion dienen. Postoperativ steigen die CRP - Werte etwa bis zum dritten postoperativen Tag an. Bei einem komplikationslosen Verlauf ist anschließend ein stetiger Abfall der CRP - Werte zu erwarten. Persistierend erhöhte CRP - Werte oder ein erneuter Anstieg können auf eine Infektion hinweisen.

Normwertige laborchemische Entzündungsmarker schließen eine Infektion jedoch nicht aus. Speziell im Falle chronischer Infektionen, durch niedrig virulente Erreger, können laborchemische Änderungen gänzlich fehlen (11, 88).

Piper et al. wiesen in ihrer Studie dem CRP eine Sensitivität von 79% und Spezifität von 68% zur Detektion einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule zu (89). Ähnlich sind die Leukozytenanzahl, das Procalcitonin und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) zu werten. Der postoperative Verlauf der Entzündungsparameter kann zur Beurteilung akuter implantatassoziiertes Infektionen dienen. Als alleinstehende Parameter zur Diagnosestellung sind sie jedoch nicht geeignet (90).

4.3.3. Bildgebung

Zur Darstellung implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule werden üblicherweise Röntgenaufnahmen, die Computertomografie (CT) oder die Magnetresonanztomografie (MRT) verwendet. Bildgebend können Ödeme, periimplantäre Lockerungszeichen und Osteolysen sowie Sekretverhalte und Fistelbildungen auf eine implantatassoziierte Infektion hinweisen (91).

In unserer Klinik erfolgt beim Verdacht einer implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule zunächst eine konventionelle Röntgenuntersuchung. Periimplantäre Lockerungszeichen und voranschreitende Osteolysen sind dabei suggestiv für eine Infektion. Es kann jedoch auch eine aseptische Ursache zugrunde liegen. Somit ist die Spezifität des konventionellen Röntgens gering.

Zur weiteren Differenzierung dient bei bestehendem Verdacht einer Infektion eine kontrastmittelgestützte CT. Diese ermöglicht die Darstellung von Fisteln und

Weichteilabszessen. Während sich das Osteosynthesematerial besser konventionell radiologisch beurteilen lässt, ermöglicht die MRT eine bessere Beurteilung des Weichteilgewebes und dient der Darstellung der neuronalen Strukturen und des Epiduralraumes (91). Kontrastmittelgestützt können somit frühzeitig Abszessformationen dargestellt werden.

Limitiert ist die Aussagekraft von CT und MRT durch störende Artefaktüberlagerungen (Starburst – Phänomen).

Alternative bildgebende Verfahren, wie die positronenemissionstomographisch gestützte Computertomographie (PET-CT) können ebenso der Diagnostik dienen, werden aber derzeit nicht standardmäßig eingesetzt (92).

4.3.4. Mikrobiologie

Ausschlaggebend zur Planung der Therapie ist die Detektion der ursächlichen Mikroorganismen. Während sich Punktionen von Synovialflüssigkeit bei Infektionen etabliert haben, wird von einer Punktion der Wirbelsäule aufgrund der anatomischen Voraussetzungen Abstand genommen. Lediglich computertomographisch gestützte Biopsien finden im Falle unklarer spinaler Infektionen Verwendung (93). Die Entnahme von mindestens drei Paar Blutkulturen kann vor allem der Identifikation von Erregern haematogener Infektionen dienen. Klement et al. berichteten in ihrer Studie, dass 86% der entnommenen Blutkulturen letztlich dem Erregerspektrum der intraoperativ entnommenen Gewebeproben bei implantatassoziiertes Infektion glichen (94). Positive Blutkulturen werden in der Literatur als signifikanter Risikofaktor für ein schlechteres Therapieergebnis gewertet (94, 95).

Die Entnahme intraoperativer Gewebeproben ist für die Diagnostik implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule unerlässlich. Es sollten mindestens drei Proben aus dem infizierten periimplantären Gewebe zur mikrobiologischen und histologischen Untersuchung entnommen werden (96). Eine hohe Anzahl an Proben verringert das Risiko einer falschen Beurteilung durch Kontamination. Vor der Entnahme der Proben sollte eine zweiwöchige Pausierung der antimikrobiellen Therapie erfolgen, sofern dies klinisch vertretbar ist.

Die Sensitivität der intraoperativen Probengewinnung mit anschließender kultureller Erregeranzucht beträgt 73% (97).

Insbesondere bei chronischen Infektionen mit niedrig virulenten Erregern gestaltet sich die kulturelle Erregeranzucht schwierig. Daraus ergeben sich vermehrt falsch negative mikrobielle Kulturergebnisse (98).

In der Vergangenheit wurden daher innovative Techniken zur Detektion der Mikroorganismen untersucht. Hierzu zählt die Sonikation, eine Beschallung der entnommenen Implantatkomponenten mittels niederfrequentem Ultraschall innerhalb eines Flüssigkeitsbades (99, 100). Diese ermöglicht über 99,9% der Bakterien von der Implantatoberfläche zu lösen (101-103). Durch hohe Schalldrücke bilden sich innerhalb der Flüssigkeit Dampfblasen. Diese kollabieren auf der Oberfläche des Implantates und können hierdurch hohe Drücke und Temperaturen ausbilden und so den Biofilm lösen. Anschließend wird die Sonikationsflüssigkeit kultiviert und die Bakterienmenge quantitativ in der Anzahl von koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Milliliter Sonikatsflüssigkeit angegeben. Der Nachweis von ≥ 50 KBE pro Milliliter ist ein starker Indikator für eine implantatassoziierte Infektion (104). Der Sonikation mit anschließender kultureller Erregeranzucht wird in der Literatur eine 91 prozentige Sensitivität und 81 prozentige Spezifität zugewiesen(105)

4.3.5. Molekulare Methoden

Um speziell die Diagnostik antimikrobiell vorbehandelter Mikroorganismen zu verbessern, haben sich neben der Anlage von Zellkulturen, vermehrt molekulare Methoden etabliert. Hierzu zählt beispielsweise die Detektion von ribosomalen Ribonukleinsäure - Sequenzen (englisch für „*ribosomal ribonucleic acid*“ = rRNA) innerhalb der Sonikationsflüssigkeit durch die Anwendung einer Multiplex – Polymerase - Kettenreaktion (englisch für „*polymerase chain reaction*“ = PCR) (106, 107).

4.3.6. Histopathologie

Neben der mikrobiologischen Untersuchung sollte zudem eine histopathologische Untersuchung des intraoperativ entnommenen periimplantären Gewebes erfolgen. Eine Bestimmung der Leukozytenzahl, sowie die Ermittlung des prozentualen Anteils an

neutrophilen Granulozyten ermöglicht die Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Ursache (108). Mehr als fünf neutrophile Granulozyten pro HPF in der histologischen Analyse vom periimplantären Gewebe gelten laut CDC als ein Diagnosekriterium einer implantatassoziierten Infektion (31).

4.4. Keimspektrum

Die häufigsten ursächlichen Mikroorganismen für implantatassoziierte Infektionen der Wirbelsäule sind Staphylokokken, insbesondere Subtypen des *Staphylococcus aureus* sowie Koagulase - negative Staphylokokken (23, 58, 63, 66, 109, 110).

Im Falle später implantatassoziiertes Infektionen werden vermehrt niedrig virulente Erreger, wie Koagulase - negative Staphylokokken und *Cutibacterium* spp, welche auch Bestandteil der normalen Hautflora sind, detektiert (23, 111).

4.5. Therapie

Die Therapie der Infektion ist abhängig von der Zeitspanne zwischen Implantation und Auftreten der Infektion. Je mehr Zeit zur Manifestation eines reifen Biofilmes zur Verfügung steht, desto schwerer wird dessen Eradikation.

4.5.1. Chirurgische Therapie

Ein ausführliches Debridement stellt den Grundpfeiler der chirurgischen Therapie im Falle einer Infektion dar, um die weitere lokale Ausbreitung der Mikroorganismen zu verhindern (62, 66). Umstritten bleibt jedoch die Frage nach dem Implantaterhalt (32).

Eine Entfernung des implantierten Materials ist an der Wirbelsäule häufig nicht möglich oder birgt das Risiko einer Instabilität und den Verlust der Korrekturwirkung des Implantates, bis hin zur Entwicklung von Pseudoarthrosen im Operationsgebiet (62, 112-115). Um dies zu verhindern stellt der einzeitige Wechsel des Implantates eine legitime Möglichkeit dar, sofern dieser chirurgisch möglich ist (113). Ein einzeitiger Wechsel

bezeichnet die Entfernung des infizierten Materials mit gleichzeitiger Neuimplantation innerhalb eines operativen Eingriffes. Ein zweizeitiger Wechsel, wie er im Falle implantatassoziierten Infektionen bei Hüft - und Knieendoprothesen häufig Verwendung findet, ist im Bereich der Wirbelsäule, in der eine ausreichende Stabilität durchgehend notwendig ist, meistens nicht möglich (116).

Bei frühen Infektionen ohne Lockerungszeichen und Funktionsverlust des Implantates ist ein Belassen des Materials ohne Wechsel zu diskutieren (57, 117-119). Dem gegenüber wird in der Literatur häufig eine Entfernung jeglicher Implantate im Falle einer Infektion empfohlen (21, 120, 121). Auch hier gibt es bis dato keine klare Empfehlung.

Ein Implantaterhalt im Falle einer späten postoperativen Infektion führt häufig zu Infektionsrezidiven (56, 122, 123). In der Literatur wird daher die Entfernung des Implantates im Falle einer späten Infektion empfohlen (27, 32, 33, 56, 117, 120, 124-128). Grund für vermehrtes Therapieversagen ist der bereits erwähnte reife Biofilm sowie die schlechte Detektierbarkeit und antimikrobielle Erreichbarkeit der auslösenden niedrig virulenten Mikroorganismen (62, 129, 130).

4.5.2. Antimikrobielle Therapie

Neben der chirurgischen Therapie bildet die antimikrobielle Therapie den zweiten wichtigen Grundpfeiler im therapeutischen Regime der implantatassoziierten Infektionen. Die Therapie sollte zeitnah, jedoch möglichst nach erfolgter Probengewinnung zur mikrobiologischen Untersuchung erfolgen. Bis zum Erregernachweis sollte eine empirische, dem örtlichen Erregerspektrum und der aktuellen Resistenzlage angepasste antimikrobielle Therapie erfolgen. Anschließend kann die Therapie erregerspezifisch fortgeführt werden.

Die Datenlage zur Wahl der antimikrobiellen Substanzen lässt derzeit keine einheitliche Empfehlung zu. Die Wirksamkeit des Biofilm - aktiven Rifampicins im Falle Staphylokokken - assoziierter Implantatinfektionen wird in der Literatur mehrfach bestätigt (49, 131-135). Chinolone (vor allem das Ciprofloxacin) erweisen sich im Falle einer Infektion mit gramnegativen Stäbchen als wirksam (136). Die Verwendung von Kombinationstherapien soll der Entwicklung antimikrobieller Resistenzen entgegenwirken (43, 137). Besteht eine Infektion der Implantate mit Rifampicin -

resistenten Staphylokokken, Ciprofloxacin - resistenten gramnegativen Bakterien oder Pilzen, so wird diese in unserer Klinik als *difficult – to – treat* – Infektion bezeichnet.

Die antimikrobielle Behandlung wird derzeit hauptsächlich auf Grundlage persönlicher Erfahrungen und lokaler Empfehlungen verordnet und unterscheidet sich stark zwischen einzelnen Institutionen, Fachdisziplinen und Ländern (1, 138). Auch die Empfehlung der Therapiedauer differiert. Es bestehen unter anderem Empfehlungen einer sechs bis acht wöchigen intravenösen Therapie, gefolgt von einer mehrwöchigen oralen Therapie (91, 139). Andere Autoren empfehlen lediglich eine zweiwöchige intravenöse Therapie, gefolgt von einer sechswöchigen oralen Therapie (118).

Im Falle von Streptokokken – oder Enterokokkeninfektionen werden vermehrt sechs - bis zwölfmonatige antimikrobielle Suppressionstherapien empfohlen (12, 115, 125).

Einheitlich festgelegte Zeiträume gibt es derzeit nicht. Einige scheinen sich die Autoren darin, dass eine antimikrobielle Langzeittherapie mit einem besseren Outcome und vermehrtem Erhalt des Implantates verbunden zu sein scheint (33).

In unserer Klinik wird bei implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule derzeit eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie durchgeführt. Die ausführliche Definition dieser Therapie ist unter dem Gliederungspunkt „Material und Methodik“ (siehe „6.4.2. Definition einer Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie“) aufgeführt.

4.5.3. Rifampicin – Beispiel einer Biofilm – aktiven Substanz

Als wichtiger Bestandteil unserer (unter dem Abschnitt „6. Material und Methodik“ ausführlich beschriebenen) Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie wird im Folgenden das Rifampicin vorgestellt.

Rifampicin ist ein halbsynthetisches Derivat der Rifamycine, einer Antibiotikagruppe, die durch *Amycolatopsis* – Bakterien synthetisiert wird (140). Seine lipophile Struktur ermöglicht eine gute Zell - und Gewebepenetration. Nach oraler Applikation wird es schnell resorbiert und aus dem Blut in Muskeln, Knochen, Lunge, Leber und Nieren verteilt. Die hohe Bioverfügbarkeit (von bis zu 100%) ermöglicht die orale Applikation des Rifampicins (43). Seine bakterizide Wirkung erzielt es durch die Blockade der bakteriellen Ribonukleinsäuren (RNS) - Polymerase (141, 142).

Während Rifampicin gegenüber Streptokokken und Enterokokken keine Biofilmmaktivität aufweist (1), zeigt sich eine gute Wirksamkeit bei bestehenden implantatassoziierten

Staphylokokkeninfektionen und *Cutibacterium acnes* - assoziierten Infektionen (43, 55, 132-135).

Zimmerli et al. beschreibt in seiner Publikation eine signifikant bessere Wirksamkeit des Rifampicins im Falle von *Staphylococcus aureus* - assoziierten Infektionen gegenüber der Verwendung von Vancomycin, Teicoplanin oder Ciprofloxacin (143). Grundvoraussetzung hierzu war eine ausreichende Dosierung des Rifampicins.

Weniger gute Voraussetzungen, wie beispielsweise eine zu niedrige Dosierung und Monotherapien, führten in den letzten Jahren vermehrt zu Resistenzen und entsprechend zu einer fehlenden Empfindlichkeit der auslösenden Mikroorganismen (132).

Es gilt zu beachten Rifampicin erst nach Wund – Debridement, dem vollständigen Verschluss der Wunden und der Entfernung von liegenden Drainagen anzuwenden, um das Risiko der Resistenzentwicklung zu minimieren (1, 144). Zudem muss eine Kombinationstherapie mit weiteren Staphylokokken - wirksamen antimikrobiellen Substanzen stattfinden, um Resistenzentwicklungen entgegenzuwirken (43, 145).

Hierzu eignen sich Fluorchinolone (43, 143, 145-151). So wurden Kombinationen mit Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin in verschiedenen Studien erfolgreich angewandt (131, 151-153). Wouthuyzen – Bakker et al. beschrieben in ihrer Studie eine Rezidivfreiheit nach Staphylokokken – assoziierter Infektion von 89% nach Anwendung einer Kombinationstherapie mit Moxifloxacin und eine Rezidivfreiheit von 87,5% nach Kombinationstherapie mit Levofloxacin (151).

In Folge der zunehmenden Multiresistenzentwicklung finden auch andere Kombinationspartner, wie beispielsweise Trimetoprim – Sulfamethoxazole, Clindamycin, Minocycline, Linezolid und Fusidinsäure Anwendung. Zuletzt veröffentlichte Studienergebnisse hierzu zeigen sich jedoch uneinheitlich. Während zum einen ähnlich hohe Erfolgsraten, wie die der Kombination aus Rifampicin und Fluorchinolonen beschrieben werden, konnte dies in anderen Studien nicht bestätigt werden (154, 155). Eine Kombinationstherapie mit Linezolid oder Vancomycin kann bei Methicillin - resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) bedingter Infektion indiziert sein (148).

Bei der Anwendung von Rifampicin sollten die teils schweren Nebenwirkungen beachtet werden.

Zu den bekannten Nebenwirkungen des Rifampicins zählen hauptsächlich eine Gewichtsabnahme in Folge von Übelkeit und Erbrechen. In selteneren Fällen leiden Patienten an den Folgen der Hepato - und Myelotoxizität sowie Exanthemen und Fieber (43). Zudem sollten vor der Anwendung stets Arzneimittelinteraktionen durch Induktion

des Isoenzym P450 bedacht werden (43). Die Elimination des Rifampicins erfolgt hauptsächlich hepatobiliär und zu etwa 15% renal. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist somit mit einer erhöhten Plasmakonzentration und verlängerter Halbwertszeit zu rechnen. Regelmäßige Laborwertkontrollen, insbesondere bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sowie bei oral antikoagulierten Patienten, sind zu empfehlen (43). Bei Patienten mit akuter Hepatitis oder ausgeprägter Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) ist eine Rifampicin - Therapie kontraindiziert.

5. Fragestellung

Ziel dieser klinischen Studie ist es, einen Überblick hinsichtlich der Patientencharakteristika, diagnostischen Vorgehensweise und deren Ergebnisse im Falle implantatassoziiertes Infektionen zu liefern.

Es wurden unterschiedliche diagnostische Verfahren (Bildgebung, mikrobielle Diagnostik, klinische Symptomatik und Paraklinik der Patienten), der Einfluss der Infektionscharakteristika und der antimikrobiellen Therapie auf das Outcome der Patienten mit implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule analysiert.

Insbesondere soll der Einfluss einer speziell gegen den Biofilm ausgerichteten antimikrobiellen Therapie eruiert werden.

Folgende Fragen sollen im Einzelnen beantwortet werden:

- Wie präsentieren sich implantatassoziierte Infektionen der Wirbelsäule klinisch?
- Welche Diagnostik dient zum Nachweis implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule?
- Welche Keimspektren finden sich in diesen Fällen?
- Welche Faktoren beeinflussen das Outcome der Patienten?
- Wann ist ein Implantaterhalt möglich?
- Welchen Einfluss hat eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie auf das Therapieergebnis?

6. Material und Methodik

6.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Studie wurde an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt.

Im Zeitraum von März 2005 bis Dezember 2014 wurden insgesamt 104 Patienten eingeschlossen, die unserer Definition einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule entsprachen (siehe „6.2. Definition der implantatassoziierten Infektion“).

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit unvollständigem Datensatz und jene, die an einer *difficult – to – treat* Infektion litten. Hierzu zählt die Infektion mit Rifampicin - resistenten Staphylokokken, Ciprofloxacin - resistenten gramnegativen Bakterien und Pilzen (allgemein), da für diese keine adäquate Biofilm - aktive antimikrobielle Therapie existiert.

Wir definierten im Vorhinein eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie. Die konkreten Kriterien sind unter dem Gliederungspunkt „6.4.2. Definition einer Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie“ aufgelistet.

Die Patienten wurden anschließend entsprechend der antimikrobiellen Therapie in zwei Gruppen aufgeteilt, zum einen in die Gruppe der Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie und zum anderen in die Gruppe ohne Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie.

6.2. Definition der implantatassoziierten Infektion

Wir definierten eine implantatassoziierte Infektion an der Wirbelsäule entsprechend der Definitionskriterien für generelle implantatassoziierte Infektionen des CDC und passten die Kriterien den Empfehlungen von Kowalski et al. und Dubée et al. an (31, 33, 34).

Eine implantatassoziierte Wirbelsäuleninfektion wurde durch das Vorhandensein von mindestens einer der folgenden Kriterien definiert:

- 1.) Mikrobielles Wachstum einer intraoperativen Gewebeprobe (oder nach kultureller Anzucht der Sonikationsflüssigkeit) sowie Darstellung einer Abszessformation bei Entnahme einer Biopsie
- 2.) Intraoperative Eiteransammlung oder Wundheilungsstörung mit Sichtbarkeit des Implantates

- 3.) Lockerungszeichen im Röntgen oder weitere radiologische Zeichen einer Infektion in der Computertomographie, der Magnetresonanztomographie oder radioaktiver Bildgebung bei gleichzeitigem Vorhandensein systemischer Inflammationszeichen, wie beispielsweise Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) oder nicht anders zu erklärender, zunehmender Rückenschmerz im Operationsgebiet

Niedrig virulente Mikroorganismen, wie Koagulase - negative Staphylokokken, *Corynebacterium* spp. oder *Cutibacterium* spp. wurden als ursächlich für die Infektion angesehen, wenn sie in mindestens zwei Proben isoliert wurden, oder eines der anderen Kriterien zutraf.

Abhängig vom Zeitraum zwischen der Implantation und dem klinischen Auftreten der Infektion unterschieden wir in unserer Studie zwischen frühen Infektionen (Infektionsbeginn bis zum einschließlich 30. postoperativen Tag) und späten Infektionen (definiert als Infektionsbeginn nach dem 30. postoperativen Tag).

6.3. Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie wurde definiert als Infektionsrezidiv.

Als Rezidiv wurde gewertet, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

- 1) Klinische oder radiologische Zeichen einer Infektion
- 2) Notwendigkeit eines erneuten operativen Eingriffes bei persistierender Infektion
- 3) Infektionsbedingtes Versterben des Patienten
- 4) Notwendigkeit einer antimikrobiellen Suppressionstherapie

6.4. Therapie

In der Abbildung 3 wird der von uns empfohlene schematische Ablauf einer Therapie im Falle einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule dargestellt.

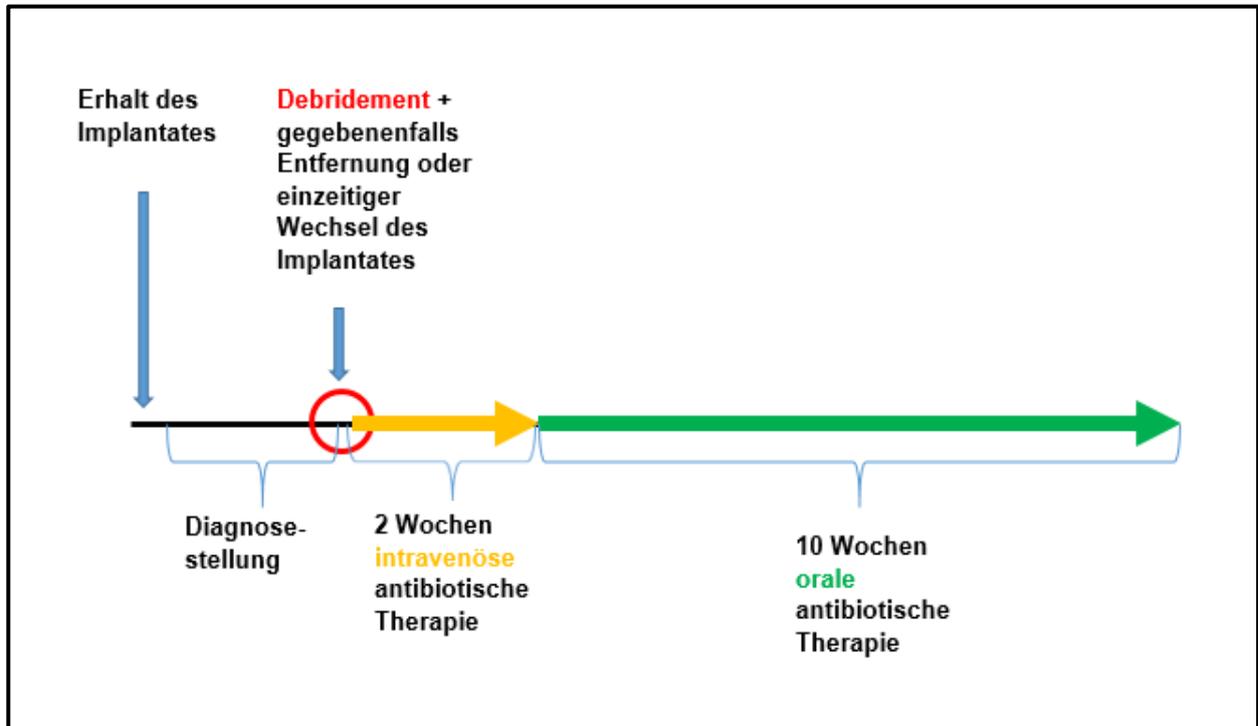


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Therapiealgorithmus im Falle einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule.

6.4.1. Chirurgische Therapie

Nach der Diagnosestellung einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule erhielten alle Patienten einen Revisionseingriff mit ausführlichem Debridement im Operationsgebiet.

Abhängig vom klinischen Erscheinungsbild, der Stabilität im Operationsgebiet und des zeitlichen Abstandes zwischen Implantation und Diagnosestellung, und somit der Reife des Biofilmes, wurde für jeden Patienten eine individuelle Entscheidung bezüglich des Implantaterhaltes getroffen. Grundlegend wurde zwischen der Entfernung, einem einzeitigen Wechsel oder dem Erhalt des Implantates entschieden.

6.4.2. Definition einer Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie

Die Zuordnung der Patienten in die Kohorte der Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie erfolgte entsprechend folgender vordefinierter Kriterien:

Eine antimikrobielle Therapie musste möglichst zeitnah, jedoch erst nach erfolgtem Debridement mit intraoperativer Probengewinnung erfolgen, sofern kein septisches Krankheitsbild bestand, welches den sofortigen Beginn einer antimikrobiellen Therapie erforderte.

Eine durch uns definierte Biofilm – aktive Therapie musste bis zum Erregernachweis mit einer empirischen Breitspektrumtherapie, unter Berücksichtigung des regionalen Erregerspektrums und der lokalen Resistenzlage, beginnen.

Beispielsweise war eine Kombination aus Ampicillin und Sulbactam (3 x 3 g intravenös (i.v.)), gegebenenfalls in Kombination mit Vancomycin (2 x 15 mg / kg) bei septischen Patienten, bekannter MRSA Besiedlung, oder nach multiplen Voroperationen, Kriterien erfüllend.

Anschließend musste eine Erreger - spezifische i.v. (resistenzgerechte) Therapie von ein bis vier Wochen Länge, gefolgt von einer oralen (p.o.) antimikrobiellen Therapie erfolgen. Insgesamt durfte die antimikrobielle Therapielänge eine Dauer von zwölf Wochen nicht unterschreiten.

Eine Auflistung der nach unseren Kriterien entsprechenden Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie findet sich in Tabelle 2.

Zusammenfassend galt eine Therapie als Biofilm – aktiv

- für **Staphylokokken - und *Cutibacterium* spp. - Infektionen, sowie für kulturnegative Infektionen**, wenn die Therapie mittels Rifampicin, in Kombination mit i.v. Flucloxacillin, Vancomycin / Daptomycin oder Fosfomycin erfolgte. Zudem war eine anschließende orale antimikrobielle Therapie mit Rifampicin in Kombination mit Chinolonen (Levofloxacin, Ciprofloxacin oder Moxifloxacin), Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Fusidinsäure, entsprechend der Sensibilität des Erregers notwendig (122, 131).

- bei **Chinolon** - **empfindlichen gramnegativen Bakterien**, wenn orales Ciprofloxacin verwendet wurde (136).
- bei **Streptokokkeninfektion** nach initialer i.v. Penicillin G - oder Ceftriaxon - Therapie, gefolgt von oraler Amoxicillin - oder alternativ Doxycyclin -, Cotrimoxazol - oder Levofloxacin /Moxifloxacin - Therapie (je nach Sensibilität des Erregers).
- bei **Enterokokkeninfektion** nach initialer i.v. Ampicillin - oder Vancomycin / Daptomycin – Therapie, gefolgt von oraler Amoxicillin - oder alternativ Doxycyclin-, oder Linezolid - Therapie (je nach Sensibilität des Erregers).

Die Therapielänge der oralen antimikrobiellen Therapie im Falle von Streptokokken - oder Enterokokkeninfektionen musste nach erfolgter i.v. Therapie bis zu zwölf Monate durchgeführt werden, um die Eradikation des Biofilmes zu erreichen (12, 115, 125).

Polymikrobielle Infektionen sollten mit einer individuellen Kombinationstherapie Biofilm - aktiver Antibiotika therapiert werden.

Tabelle 2			
Pathogen	Antibiotikum ^a	Tägliche Dosis	Applikationsart
Staphylokokken			
Oxacillin-/Methicillin - empfindlich	Rifampicin ^b und	2 x 450 mg	p.o.
	Flucloxacillin	4 x 2 g	i.v.
	-> für 2 Wochen,		
	anschließend:		
	Rifampicin ^b und	2 x 450 mg	p.o.
	Levofloxacin oder	2 x 500 mg	p.o.
	Cotrimoxazol oder	3 x 960 mg	p.o.
	Doxycyclin oder	2 x 100 mg	p.o.
Fusidinsäure	3 x 500 mg	p.o.	

Oxacillin-/Methicillin - resistent	Rifampicin ^b und	2 x 450 mg	p.o.
	Daptomycin oder	1 x 8 mg/kg	i.v.
	Vancomycin ^c	2 x 15 mg/kg	i.v.
	->für 2 Wochen,		
anschließend:			
selbe Kombination wie die für Oxacillin - /Methicillin empfindliche Staphylokokken			
Streptokokken			
	Penicillin G oder	4 x 5 Mio. Einheiten	i.v.
	Ceftriaxon	1 x 2 g	i.v.
	->für 2 Wochen,		
	anschließend:		
	Doxycyclin oder	2 x 100 mg	p.o.
	Amoxicillin	3 x 1000 mg	p.o.
	(gegebenenfalls Suppressionstherapie für 1 Jahr)		
Enterokokken			
Penicillin - empfindlich	Ampicillin und	4 x 2 g	i.v.
	Gentamicin	1 x 3 mg / kg	i.v.
	->für 2 bis 3 Wochen,		
	anschließend:		
	Amoxicillin oder	3 x 1 g	p.o.
	Doxycyclin	2 x 100 mg	p.o.

Penicillin - resistent	Vancomycin ^c oder	2 x 15 mg / kg	i.v.
	Daptomycin und	1 x 10 mg / kg	i.v.
	Gentamicin	1 x 3 mg / kg	i.v.
	->für 2 bis 4 Wochen, anschließend:		
	Linezolid	2 x 600 mg	p.o. (maximal 4 Wochen)
Vancomycin - resistent (VRE)	Individuell, entweder Entfernung des Implantates, oder lebenslange Suppressionstherapie (zum Beispiel mittels Doxycyclin (falls empfindlich))		
Gramnegative Bakterien:			
Enterobakterien (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella</i>, <i>Enterobacter</i>, <i>Proteus</i>)	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p.o.
Nonfermentative (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter</i>)	Piperacillin/Tazobactam	3 x 4,5 g	i.v.
	oder		
	Meropenem oder	3 x 2 g	i.v.
	Ceftazidim	3 x 2 g	i.v.
	alle mit		
	Tobramycin für 2 – 3 Wochen,	1 x 3 - 5 mg / kg	i.v.
	anschließend:		
	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p.o.

Anaerobier:			
Grampositiv (<i>Cutibacterium</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, <i>Finegoldia magna</i>)	Penicillin G	4 x 5 Millionen	i.v.
	oder	Einheiten	
	Ceftriaxon beide mit	1 x 2 g	i.v.
	Rifampicin ^b	2 x 450 mg	i.v.
	->für 2 Wochen,		
	anschließend:		
	Rifampicin ^b und	2 x 450 mg	p.o.
	Levofloxacin oder	2 x 500 mg	p.o.
Amoxicillin oder	3 x 1 g	p.o.	
Doxycyclin	2 x 100 mg	p.o.	
Gramnegativ (<i>Bacteroides</i>)	Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g	i.v.
	-> für 2 Wochen,		
	anschließend:		
Metronidazol	3 x 400 mg	p.o.	
Kultur negative Infektionen			
	Ampicillin/Sulbactam	3 x 3 g	i.v.
	->für 2 Wochen,		
	anschließend:		
	Rifampicin ^b und	2 x 450 mg	p.o.
	Levofloxacin	2 x 500 mg	p.o.

Tabelle 2: Definition der Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie (adaptiert nach Renz et al. (156))

Bemerkungen: ^a Gesamtdauer der Therapie: 12 Wochen. Davon 2 Wochen intravenöse (i.v.) und anschließend orale Therapie (p.o.).

^b Rifampicin erst bei trockenen Wundverhältnissen und nach Entfernung der Drainagen einsetzen. Sobald dies gewährleistet ist, kann Rifampicin bereits in der intravenösen Therapiephase verordnet werden. Dosisreduktion auf 2 x 300 mg ab einem Alter von > 75 Jahren

^c Vancomycin – Talspiegelkontrolle vor der vierten Gabe, dann bei Zielbereich mindestens 1 x wöchentlich. Zielwert: 15-20 µg/ml

6.5. Datenerhebung

Die Therapie und das Behandlungsergebnis jedes einzelnen Patienten wurden in einem interdisziplinären Team, bestehend aus Orthopäden und Infektiologen, bewertet.

Zu jedem der eingeschlossenen Patienten wurde ein Fallbericht (englisch für „case report form“ = CRF) erstellt. In diesem wurden demografische, klinische, diagnostische und therapeutische Daten aus dem elektronischen Kliniksystem dokumentiert. Die erhobenen Rohdaten wurden anschließend in eine Excel – Tabelle übertragen. In Abbildung 4 befindet sich die original Vorlage zur Erstellung des Fallberichtes.

Spinal Implant Infections - Charité Universitätsmedizin Berlin	
Retrospektive study	
PATIENT DATA Last name, first name: _____	
Date of birth: _____	Sex: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Height: _____	weight: _____ BMI: _____ ASA: _____
Coexisting medical conditions:	
<input type="checkbox"/> diabetes mellitus <input type="checkbox"/> IVDU <input type="checkbox"/> cancer _____ <input type="checkbox"/> hepatic failure <input type="checkbox"/> renal failure <input type="checkbox"/> HIV <input type="checkbox"/> alcohol abusus <input type="checkbox"/> immunosuppressive medications <input type="checkbox"/> prior radiation therapy <input type="checkbox"/> Other: _____	
CURRENT HOSPITALISATION: Admission date _____ Discharge date _____	
Preexisting spine disease (leads to surgery):	
<input type="checkbox"/> destruction (fracture, tumor) <input type="checkbox"/> degeneration (osteochondrosis, spondyarthrosis) <input type="checkbox"/> congenital deformities <input type="checkbox"/> other: _____	
Localisation	<input type="checkbox"/> cervical spine _____ <input type="checkbox"/> thoracic spine _____ <input type="checkbox"/> lumbar spine: _____
Type of surgery	<input type="checkbox"/> DLS _____ <input type="checkbox"/> DLS (+PLIF) _____ <input type="checkbox"/> DLS (+Cage) _____ <input type="checkbox"/> anterior fusion _____ <input type="checkbox"/> other: _____
Pathogenesis:	
Date of implant surgery: _____	
Date of infection diagnosis: _____	
<input type="checkbox"/> first pos. cultures <input type="checkbox"/> Revision <input type="checkbox"/> start of antibiotic therapy	
SIGNS AND SYMPTOMS:	
Anamnestic	Fever (>38°C): <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
Local status	<input type="checkbox"/> Backpain <input type="checkbox"/> Tenderness of the spine on percussion <input type="checkbox"/> No symptoms <input type="checkbox"/> Redness/warmth <input type="checkbox"/> Swelling <input type="checkbox"/> Secretion <input type="checkbox"/> Fistula
Neurologic impairment:	<input type="checkbox"/> motoric loss <input type="checkbox"/> radiculopathy <input type="checkbox"/> paresthesia/sensory deficit

Abscesses:	<input type="checkbox"/> paravertebral	<input type="checkbox"/> epidural	<input type="checkbox"/> psoas	<input type="checkbox"/> intraspinal
	<input type="checkbox"/> other: _____			
<input type="checkbox"/> intraoperativ	<input type="checkbox"/> hämatogenous	<input type="checkbox"/> per continuitatem		
Intervention: _____ <input type="checkbox"/> no surgery				
<input type="checkbox"/> open surgery/biopsy (retention of the implants)				
<input type="checkbox"/> open surgery/biopsy (removal of the implants):				
<input type="checkbox"/> no implant <input type="checkbox"/> new implant				
<input type="checkbox"/> other: _____				
Surgery:				
1. surgery _____		2. surgery _____		3. surgery _____
<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage		<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage		<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage
<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage + Retention of implant		<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage + Retention of implant		<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage + Retention of implant
<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage + Removal of implant		<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage + Removal of implant		<input type="checkbox"/> Debridement + Lavage + Removal of implant
<input type="checkbox"/> other: _____		<input type="checkbox"/> other: _____		<input type="checkbox"/> other: _____
Pus (intraoperative) <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No				
RADIOLOGY (x-RAY, MRI, CT)				
Signs of infection		<input type="checkbox"/> loosening/osteolysis <input type="checkbox"/> osteomyelitis <input type="checkbox"/> epidural abscess		
		<input type="checkbox"/> paravertebral abscess <input type="checkbox"/> disk-space abscess <input type="checkbox"/>		
		other: _____		
LABOR:				
preoperative		Postoperative (at discharge)		
CRP (mg/l) _____		CRP (mg/l) _____		
Leukocytes (G/l) _____		Leukocytes (G/l) _____		
MIKROBIOLOGY/HISTO.		<input type="checkbox"/> No		
Blood cultures (präoperativ)		<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive		

Intraoperative		<input type="checkbox"/> Biopsy: 1 _____ 2 _____ 3 _____		
		<input type="checkbox"/> Blood Culture: 1 _____ 2 _____ 3 _____		
		<input type="checkbox"/> Histology: 1 _____ 2 _____ 3 _____		
		<input type="checkbox"/> Bone samples: <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive _____		
ANTIBIOTIC THERAPY (>48 h)		Application	Date (from-to)	
		<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO		
		<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO		

Abbildung 4: Original Vorlage zur Erstellung des CRF.

6.5.1. Deskriptive Daten

Folgende patientenbezogenen Daten wurden extrahiert: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Komorbiditäten, ASA – Status (englisch für „*American Society of Anesthesiologists*“), Grund der Wirbelsäulenoperation, Lokalisierung und Art des operativen Eingriffs, Zeitpunkt der Implantation und der Diagnose des Infektes, klinische Zeichen (Fieber, Rückenschmerzen, lokale Entzündungszeichen, Perkussionsschmerz, Bildung einer Fistel, neurologische Ausfälle), radiologische, laborchemische und mikrobielle Ergebnisse, operative - und antimikrobielle - Therapie.

Die von uns erhobenen laborchemischen Parameter umfassten das CRP und die Leukozytenanzahl jeweils vor dem Debridement und vor der Entlassung aus dem Krankenhaus.

Erfasste Komorbiditäten waren ein behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus, eine Niereninsuffizienz (definiert als eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 ml/min über drei Monate), eine bestehende aktive Tumorerkrankung oder Immunsuppression (durch eine bestehende HIV - Infektion oder laufende immunsupprimierende Medikation), eine Leberzirrhose (histopathologisch gesichert) oder eine laufende Radio - oder Chemotherapie.

6.5.2. Definition des Therapieerfolges

Als positives Therapieergebnis und somit als infektionsfrei galten die Patienten, die folgende Kriterien erfüllten:

- 1.) Keine bestehenden klinischen oder radiologischen Zeichen einer Infektion (beispielsweise Implantatlockerung oder Osteolyse)
- 2.) Keine anschließenden Folgeoperationen aufgrund einer persistierenden Infektion
- 3.) Kein infektionsbedingter Tod
- 4.) Keine notwendige antimikrobielle Suppressionstherapie

6.5.3. Nacherfassung / Follow - Up

Zur Erfassung des Outcomes wurden die Patienten postalisch oder telefonisch kontaktiert. Anhand eines standardisierten Fragebogens (Abbildung 5) wurden klinische Zeichen, Symptome einer Infektion, weitere Folgeoperationen und bestehende Schmerzen zum Zeitpunkt der Nacherfassung erfragt. Die Intensität letzterer wurde mithilfe der Numerischen Rating - Skala (NRS) eingeordnet. In dieser konnten die Patienten die Schmerzintensität auf einer Skala von 0 bis 10 einschätzen, wobei 10 den größtmöglich vorstellbaren Schmerz beschreibt.

Patienten, die nicht auf den Fragebogen antworteten, wurden zudem telefonisch kontaktiert.

In Abbildung 5 befindet sich der Fragebogen zur Nacherfassung der Patientendaten.

Fragebogen

Sehr geehrte/r Herr/Frau [Name, Vorname]

Untere Fragen beziehen sich auf die Infektion an Ihrem Implantat, weswegen Sie am [Eintrittsdatum] ins Universitätsklinikum Charité eingetreten sind. Wir bitten Sie, die entsprechenden Stellen anzukreuzen bzw. zu ergänzen. Für Ihre wertvolle Mitarbeit bedanken wir uns bestens. Falls Sie einverstanden sind, dass wir Ihren Haus- oder Krankenhausarzt bei zusätzlichen Fragen kontaktieren dürfen, bitten wir Sie hier zu unterschreiben.

_____ (Patient oder Angehörige)

Ort und Datum: _____, den _____._____

Telefon privat (bei allfälligen Rückfragen): _____

Oder E-Mail : _____

Hatten Sie seit dem genannten Krankenhausaufenthalt nochmals Beschwerden im Operationsgebiet der Wirbelsäule?

Schmerzen

nein

ja: (Beschreibung)

offene Wunde

Anderes: _____

Mussten Sie nach Ihrem Krankenhaus aufenthalt im [Monat, Jahr] wegen einer Komplikation im Operationsgebiet der Wirbelsäule erneut in ein Krankenhaus eintreten?

Nein Ja:

(1) Krankenhaus: _____

Datum (von-bis) : _____ - _____

Wurden Sie operiert? Nein Ja : (OP-Datum) _____

(2) Krankenhaus: _____

Datum (von-bis) : _____ - _____

Wurden Sie operiert? Nein Ja : (OP-Datum) _____

(3) Krankenhaus: _____

Datum (von-bis) : _____ - _____

Wurden Sie operiert? Nein Ja : (OP-Datum) _____

Haben Sie aktuell Beschwerden im Operationsgebiet der Wirbelsäule?

Schmerzen: Intensität (0-10):

Nein Ja (Beschreibung) : offene Wunde

Anderes: _____

Abbildung 5: Original Fragebogen zur Nacherfassung der Patientendaten.

6.6. Statistische Auswertung

Für die Auswertung der Daten wurde das Programm R (Version 3.1.3. aufrufbar unter: [https://www.R-project.org/.](https://www.R-project.org/)) verwendet, wobei die statistische Analyse mit Hilfe einer Statistikerin erfolgte. Als Datengrundlage diente eine Excel® - Tabelle, welche alle Daten aus den Fallberichten enthielt.

Die kategorialen Variablen wurden mittels Chi – Quadrat - Unabhängigkeitstest und dem exakten Fisher - Test überprüft. Der Mann – Whitney – U – Test diente zum Gruppenvergleich der Variablen. Die Wahrscheinlichkeit der bestehenden Infektionsfreiheit und deren 95% Konfidenzintervall (KI) wurde mittels Überlebenszeitanalyse nach Kaplan – Meier analysiert. Die Patientengruppe der Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie und jene ohne Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie wurden mit Hilfe des Logrank - Testes verglichen.

Mittels univariater und multivariater Cox – Regressionsanalyse, welche sich auf den gesamten Nacherfassungszeitraum bezog, wurde der Einfluss der individuellen Variablen analysiert und als Hazard Ratio der Infektionsfreiheit angegeben.

Die Hazard Ratio (HR) mit 95% Konfidenzintervall wurde mittels des Informationskriteriums nach Akaike kalkuliert.

Ein p - Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

Für die Kalkulation der Stichprobengrößen wurden folgende Parameter genutzt: Trennschärfe 90%, Signifikanzniveau 5%, Abbruchquote = 20%.

Der rezidivfreie Prozentsatz an Patienten nach einem Jahr wurde auf 85% mit entsprechender Biofilm - aktiver antimikrobieller Therapie und auf 70% der Patienten ohne Biofilm – aktive Therapie geschätzt.

Hieraus resultierte eine Mindestanzahl von 84 Patienten, um die Studie ausreichend zu powern.

Die Stichprobengröße wurde mittels des nQuery Advisor® durchgeführt.

Die graphische Darstellung erfolgte mit der GraphPad Prism Software (Version 8.2; GraphPad, La Jolla, CA, USA).

7. Ergebnisse

7.1. Patientenkollektiv

Während des kompletten Studienzeitraumes (Januar 2005 bis Dezember 2014) erfüllten 104 Patienten unsere Definitionskriterien einer implantatassoziierten Wirbelsäuleninfektion. Acht Patienten wurden aufgrund von *difficult – to – treat* - Infektionen ausgeschlossen. Zu diesen Erregern zählten drei Rifampicin - resistente Koagulase - negative Staphylokokken, drei Ciprofloxacin - resistente gramnegative Enterobakterien und zwei *Candida albicans*. Zudem ließen sich zu drei Patienten nur inkomplette Daten extrahieren.

Somit konnten insgesamt 93 Patienten in die Studie zur Erfassung der deskriptiven Daten aufgenommen werden. Bei 69 Patienten gelang die Erfassung des vollständigen Follow - ups.

30 dieser Patienten (32%) erhielten eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie, entsprechend unserer Definitionskriterien. 63 Patienten (68%) wurden hingegen ohne Biofilm – aktive Antibiotika behandelt.

Die Charakteristika beider Gruppen waren ähnlich. Lediglich die Indikation zur primären Wirbelsäulenoperation differierte. Die operative Versorgung degenerativer Wirbelsäulenveränderungen (Osteochondrose) erfolgte vermehrt in der Gruppe ohne Biofilm – aktive Therapie ($p = 0,050$). Patienten aus der Gruppe der Biofilm - aktiven Therapie entwickelten ihre Infektion vermehrt nach operativer Versorgung einer bestehenden Osteomyelitis ($p = 0,013$).

7.1.1. Deskriptive Daten

Die ausführlichen Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 aufgelistet.

Die Patienten waren im Median 66 Jahre alt, mit einem medianen Body Mass Index (BMI) von $28,5 \text{ kg/m}^2$ und einem medianen ASA – Score von 2.

46 der Patienten (49%) waren weiblich.

7.1.2. Komorbiditäten

Die Patienten hatten im Median zwei Komorbiditäten. Zu den häufigsten zählten hierbei die arterielle Hypertonie (n = 51; 55%) und ein bestehender Diabetes mellitus (n = 25; 27%), gefolgt von bestehenden Tumorerkrankungen (n = 21; 23%). Rheumatische oder Autoimmunerkrankungen wiesen 13 der Patienten auf (14 %), eine Hypothyreose bestand bei 10 Patienten (11%), eine chronische Niereninsuffizienz bei 9 Patienten (10%) und eine Leberzirrhose bei 3 der Patienten (3%).

7 der Patienten (8%) erhielten zum Zeitpunkt der Infektionsdiagnose eine Radio - oder Chemotherapie, 4 waren immunsupprimiert (4%).

7.1.3. Initial erfolgter chirurgischer Eingriff

45 der Patienten (48%) wurden ursprünglich aufgrund degenerativer Wirbelsäulenveränderungen operativ versorgt. Damit stellt dies die häufigste Indikation zur operativen Therapie vor Eintreten einer implantatassoziierten Infektion dar. 20 Patienten (22%) wurden initial an Wirbelkörperfrakturen, 15 Patienten (16%) aufgrund spinaler Knochenmetastasen, 8 Patienten (9%) bei bestehender Osteomyelitis und 5 Patienten (5%) an kongenitalen Deformitäten operiert.

52 der Eingriffe (56%) erfolgten lumbosakral, 35 Eingriffe (38%) thorakal und 6 Eingriffe (6%) zervikal. 76 Patienten (82%) erhielten eine konventionell offene dorsale Spondylodese, 17 Patienten (18%) erhielten eine Spondylodese über minimalinvasiven Zugangsweg. Im Median erfolgte der Eingriff an 4 Wirbelkörpersegmenten, mit einer Spannweite von 1 bis 17 Segmenten.

Tabelle 3

Charakteristikum	Patienten (n = 93)	Patienten mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 30)	Patienten ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 63)	p-Wert
Alter, Median (Spannweite), in Jahren	66 (11-85)	68 (11-83)	66 (18-85)	0.822
Weibliches Geschlecht	46 (49)	13 (43)	34 (54)	0.380
Body mass index, Median (Spannweite), in kg/m²	28.4 (14.6- 38.1)	28.3 (14.6-37.0)	28.6 (18.7-38.1)	0.714
Body mass index ≥25 kg/m²	58 (77)	15 (50)	43 (68)	0.523
ASA, Median (Spannweite)	2 (1-4)	3 (2-4)	2 (1-4)	0.425
Bestehende Komorbiditäten^a				
Anzahl, Median (Spannweite)	2 (0-6)	2 (0-6)	1 (0-5)	0.233
Arterielle Hypertonie	51 (55)	17 (57)	34 (54)	0.828
Diabetes mellitus	25 (27)	12 (40)	13 (21)	0.078
Tumorerkrankung	21 (23)	8 (27)	13 (21)	0.598
Rheumatische - oder Autoimmunerkrankung	13 (14)	4 (13)	9 (14)	1.000
Hypothyreose	10 (11)	2 (7)	8 (13)	0.492
Chronische Niereninsuffizienz	9 (10)	3 (10)	6 (10)	1.000
Radiotherapie oder Chemotherapie laufend	7 (8)	1 (3)	6 (10)	0.422
Immunsuppression	4 (4)	1 (3)	3 (5)	1.000
Leberzirrhose	3 (3)	2 (7)	1 (2)	0.243

Indikation für den primären operativen Eingriff				
Osteochondrose	45 (48)	10 (33)	35 (56)	0.050
Wirbelkörperfraktur	20 (22)	6 (20)	14 (22)	1.000
Spinale Knochenmetastase	15 (16)	5 (17)	10 (16)	1.000
Vertebrale Osteomyelitis	8 (9)	6 (20)	2 (3)	0.013
Kongenitale Deformität	5 (5)	3 (10)	2 (3)	0.324
Höhe der spinalen Stabilisierung ^b				
Zervikal	6 (6)	2 (7)	4 (6)	1.000
Thorakal	35 (38)	13 (43)	22 (35)	0.495
Lumbosakral	52 (56)	15 (50)	37 (59)	0.510
Anzahl der stabilisierten Segmente				
Anzahl, Median (Spannweite)	4 (1-17)	5 (2-15)	3 (2-17)	0.106

Tabelle 3: Charakteristika der 93 Patienten mit implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule.

Bemerkungen: Die Daten entsprechen der Anzahl (Prozentzahl) der Patienten, es sei denn es steht eine andere Angabe im zugeordneten Charakteristika – Feld.

Die aufgelisteten p – Werte stellen die Signifikanz der Unterschiede des Auftretens eines Charakteristikums zwischen der Patientenkohorte mit und ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie dar. Ein p - Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant definiert.

Grün hinterlegt sind die statistisch signifikanten Unterschiede innerhalb der Vergleichsgruppen.

^a Die Definition der bestehenden Komorbiditäten ist unter dem Gliederungspunkt „Material und Methodik“ (siehe „6.5.1. Deskriptive Daten“) zu finden

^b Kategorisiert nach dem am weitesten kranial involvierten Segment

7.2. Diagnostik und Infektionscharakteristika

Die häufigsten klinischen Zeichen einer Infektion waren Rückenschmerzen (n = 70; 75%), lokale Entzündungszeichen, wie eine bestehende Rötung oder Schwellung (n = 75; 81%), und bestehender Perkussionsschmerz (n = 58; 62%).

Fieber (n = 7; 8%), eine bestehende Fistel (n = 6; 7%) oder fokal neurologische Ausfälle (n = 4; 4%) waren insgesamt selten.

Bildgebende Maßnahmen erfolgten bei 52 Patienten (56%), von denen 21 Patienten (40%) radiologische Zeichen einer Infektion aufwiesen. Als häufigstes radiologisches Zeichen wurde die Lockerung des Implantates (in 15% der erfolgten Bildgebungen) beschrieben.

Laborchemisch hatten 71 von 80 Patienten (89%) ein erhöhtes CRP, während die Leukozytenanzahl lediglich bei 29 von 80 Patienten (36%) erhöht war.

61 der Infektionen (66%) galten als frühe Infektionen, da sie innerhalb von 30 Tagen nach Erhalt des Implantates diagnostiziert wurden. 32 der Infektionen (34%) äußerten sich nach dem 30. Tag und wurden somit der Gruppe der späten Infektionen zugeordnet.

Der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und anschließender Revisionsoperation reichte von 0 bis 26 Tage (Median = 7 Tage).

In Tabelle 4 sind alle Charakteristika der Infektionen aufgelistet.

Tabelle 4				
Charakteristikum	Patienten (n = 93)	Patienten mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 30)	Patienten ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 63)	p - Wert
Infektionsbeginn nach Implantation				
Frühe Infektion (≤ 30 Tage)	61 (66)	19 (63)	42 (67)	0.817
Späte Infektion (> 30 Tage)	32 (34)	11 (37)	21 (33)	0.817
Zeitspanne zwischen Implantation und Infektionsbeginn				
Median (Spannweite), in Tagen	20 (1-3672)	16 (5-369)	21 (1-3672)	0.238
Klinik des Patienten				
Fieber >38°C	7 (8)	4 (13)	3 (5)	0.207
Rückenschmerzen	70 (75)	19 (63)	51 (81)	0.077

Lokale Entzündungszeichen^a	75 (81)	24 (80)	51 (81)	1.000
Perkussionsschmerz	58 (62)	17 (57)	41 (65)	0.495
Vorhandensein einer Fistel	6 (7)	1 (3)	5 (8)	0.660
Fokal neurologische Ausfälle^b	4 (4)	0 (0)	4 (6)	0.301
Bildgebung				
Radiologische Zeichen	21/52 (40)	7/21 (33)	14/31(45)	0.563
Implantatlockerung	8/52 (15)	4/21 (19)	4/31 (13)	0.700
Osteolyse oder Knochendefekt	7/52 (13)	1/21 (5)	6/31 (19)	0.093
Abszess^c	6/52 (12)	2/21 (10)	4/31 (13)	1.000
Laborchemische Entzündungszeichen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung				
Serum CRP >10 mg/l	71/80 (89)	26/28 (93)	45/52 (87)	0.483
Leukozytenzahl >10x10⁹/l	29/80 (36)	12/28 (43)	17/52 (33)	0.466
Länge des Klinikaufenthaltes				
Median (Spannweite), in Tagen	18 (3-103)	26 (4-103)	17 (3-100)	0.064

Tabelle 4: Infektionscharakteristika der 93 Patienten mit implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule

Bemerkungen: Die Daten entsprechen der Anzahl (Prozentzahl) der Patienten, es sei denn, es steht eine andere Angabe im zugehörigen Charakteristika – Feld.

Sobald ein Nenner angezeigt wird, sind die Daten nur für einen Teil der Patienten verfügbar.

^a Wunddehiszenz oder Wundentleerung, Rötung oder Überwärmung im Operationsgebiet.

^b Beinhaltet Parästhesien (n=2) und Paresen (n=2)

^c Beinhaltet paravertebrale (n=4) und epidurale Abszesse (n=2)

7.3. Erregerspektrum

Die ursächlichen Erreger konnten in 72 der 93 Infektionen identifiziert werden (77%).

59 Patienten (14%) litten an einer monomikrobiellen Infektion, 13 Infektionen (23%) waren polymikrobiell.

Die Anlage von Kulturen aus intraoperativen Gewebeproben erfolgte bei 84 Patienten (90%). In 61 dieser Kulturen (72%) gelang es dadurch, den ursächlichen Erreger zu identifizieren.

11 Patienten wurden Blutkulturen entnommen (12%), bei 6 Patienten (55%) gelang dabei eine Erregeranzucht. Die in der Einleitung beschriebene Sonikation fand zu unserem Studienzeitraum keine Anwendung.

Innerhalb der monomikrobiellen Infektionen waren der *Staphylococcus aureus* (n = 32), Koagulase – negative Staphylokokken (n = 16) und Enterokokken (n = 3) die häufigsten Erreger.

Streptokokken (n = 3) wurden lediglich in polymikrobiellen Infektionen diagnostiziert.

Die häufigsten Erreger innerhalb der polymikrobiellen Infektionen waren gramnegative Bakterien wie *Enterobacter* spp. , *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Während des Untersuchungszeitraumes wurden keine zunehmenden Resistenzen gegen Antibiotika beobachtet. Der Anteil an Rifampicin - resistenten Staphylokokken blieb unter drei Prozent und die der Ciprofloxacin - resistenten gramnegativen Bakterien unter zehn Prozent.

Die mikrobiellen Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5				
Pathogen	Patienten (n=93)	Patienten mit	Patienten ohne	p - Wert
		Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 30)	Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 63)	
<i>Staphylococcus aureus</i>^a	32 (34)	8 (27)	24 (38)	0.353
Koagulase - negative Staphylokokken^b	16 (17)	5 (17)	11 (17)	1.000
Enterokokken	8 (9)	7 (23)	1 (2)	0.001
<i>Cutibacterium</i> spp.	2 (2)	0 (0)	2 (3)	< 0.001
<i>Corynebacterium</i> spp.	1 (1)	1 (3)	0 (0)	0.323
Polymikrobielle Infektion^c	13 (14)	4 (13)	9 (14)	1.000
Negative Kulturen	21 (23)	5 (17)	16 (25)	0.432
Art der Pathogenisolation				
Blutkultur	6/11 (55)	3/5 (60)	3/6 (50)	0.867
Intraoperative Gewebekultur	61/84 (72)	19/27 (70)	42/57 (74)	0.912

Tabelle 5: Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen.

Bemerkungen: Die Daten entsprechen der Anzahl (Prozentzahl) der Erscheinungen. Die Prozentangaben wurden gerundet und ergeben somit nicht zwangsläufig 100%. Sobald ein Nenner angezeigt wird, sind die Daten nicht für alle Patienten verfügbar.

^a Innerhalb der 32 isolierten *Staphylococcus aureus*, waren 4 (13%) Methicillin - resistent.

^b Beinhaltet *Staphylococcus epidermidis* (n=13), *Staphylococcus capitis* (n=2) und *Staphylococcus haemolyticus* (n=1).

^c Polymikrobielle Infektionen beinhalten Koagulase - negative Staphylokokken (n=6), *Cutibacterium acnes* (n=1), Enterokokken spp. (n=6), *Staphylococcus aureus* (n=1), *Corynebacterium amycolatum* (n=2), *Actinomyces* spp. (n=1), *Finnegoldia magna* (n=1), *Enterobacteriaceae* (n=6), *Escherichia coli* (n=5), *Klebsiella* spp. (n=1), *Peptostreptokokken* spp. (n=1), *Streptococcus intermedius* (n=1), *Streptococcus mitis* (n=2), *Prevotella bivia* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1).

7.4. Chirurgische Therapie

Jeder der 93 Patienten mit implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule erhielt ein ausführliches Debridement im Operationsgebiet. Bei 80 Patienten (86%) wurde das Implantat belassen. 6 Patienten (6%) erhielten einen kompletten einzeitigen Implantatwechsel. Bei ausreichender Stabilität konnte bei 7 Patienten (8%) eine vollständige Implantatentfernung erfolgen.

In Tabelle 6 ist der chirurgische Therapieansatz aufgelistet. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Patientenkohorte mit und ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie.

Tabelle 6				
Chirurgische Therapie	Patienten (n = 93)	Patienten mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 30)	Patienten ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (n = 63)	p - Wert
Debridement und Implantaterhalt^a	80 (86)	24 (80)	56 (89)	0.338
Einzeitiger Implantatwechsel	6 (6)	3 (10)	3 (5)	0.383
Entfernung des Implantates	7 (8)	3 (10)	4 (6)	0.677

Tabelle 6: Chirurgische Therapie der Patienten mit implantatassoziiertes Infektion der Wirbelsäule.

Bemerkungen: Die Daten entsprechen der Anzahl (Prozentzahl) der Patienten.

^a Innerhalb der Patientengruppen mit Implantaterhalt wurden in 8 der 24 Patienten mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (33%) und in 22 der 56 Patienten ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (39%) eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* registriert.

7.5. Beurteilung des Therapieerfolges

Die Kontaktaufnahme zur Nacherfassung gelang uns bei 69 der 93 Patienten (74%). Ein Patient verstarb acht Tage nach der operativen Revision an einem kardiogenen Schock. Weitere 23 Patienten konnten weder postalisch, telefonisch, noch über den zuständigen Hausarzt kontaktiert werden und wurden somit aus der Nacherfassung ausgeschlossen.

7.5.1. Infektionsfreies Überleben

Am Ende der medianen Nacherfassungszeit von 590 Tagen (8 – 3235 Tage), waren 67% der 69 vollständig nacherfassten Patienten (95% Konfidenzintervall (KI) 55 – 82%) nach einem Jahr und 58% der Patienten (95% KI 43 – 71%) nach zwei Jahren infektionsfrei geblieben.

Die durchschnittliche infektionsfreie Zeit betrug 105 Tage (16 - 1718 Tage). Die Analyse ist in Abbildung 6 wiederzufinden.

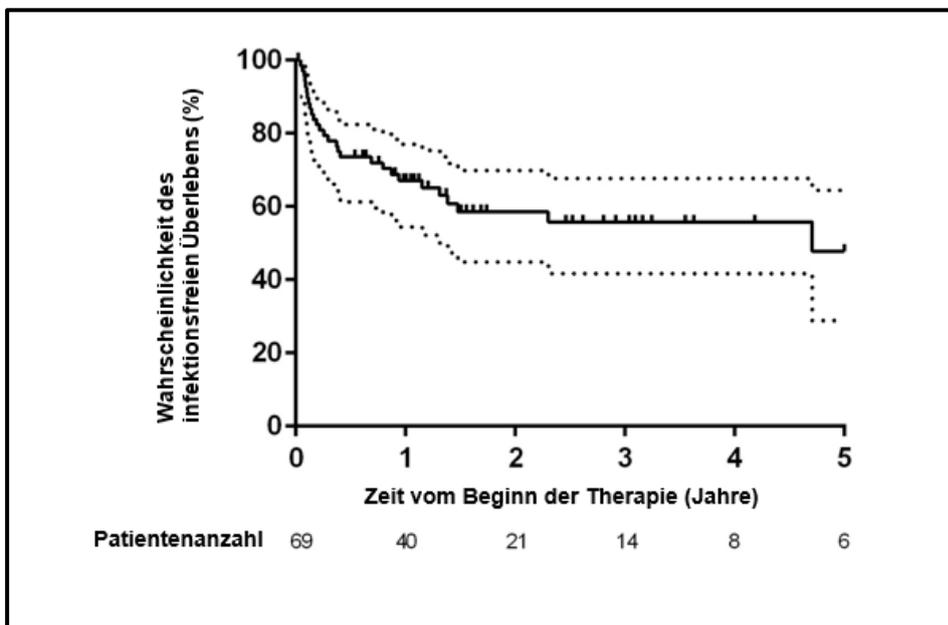


Abbildung 6: Kaplan – Meier Kurve des infektionsfreien Überlebens von 69 Patienten mit implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule.

Bemerkung: Die vertikalen Linien stellen die zensierten Patienten dar. Die gepunkteten Linien stellen das 95% Konfidenz Intervall dar.

7.5.2. Therapieergebnis - beeinflussende Faktoren

Eine univariate Analyse zur Ermittlung von Risikofaktoren für ein Therapieversagen (dargestellt in Tabelle 7) ergab signifikant weniger Rezidive bei Patienten, die eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie erhielten (HR 0,23; 95% KI 0.07 - 0.77; p = 0,017).

Die Infektion mit *Staphylococcus aureus* (HR 2,19; 95% KI 1.04 - 4.62; p = 0,039), sowie polymikrobielle Infektionen (HR 2,44; 95% KI 0.99 - 6.04; p = 0,045) waren mit gehäuften Therapieversagen assoziiert.

Eine multivariate Analyse bestätigte, dass eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie mit signifikant weniger Therapieversagen assoziiert war (HR 0,24; 95% KI 0,07 – 0,79; p = 0,019).

Ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen im Falle polymikrobieller Infektionen verfehlte das Signifikanzniveau in der multivariaten Analyse mit einem p - Wert von 0,0656 (HR 2,3494; 95% KI 0,94640 – 5,8325) knapp.

Tabelle 7		
Faktoren	Hazard Ratio (95% KI)	p - Wert
Patientenabhängige Faktoren		
Alter	1.01 (0.98-1.03)	0.678
Weibliches Geschlecht	0.83 (0.40-1.75)	0.628
Anzahl der Komorbiditäten	1.17 (0.90-1.52)	0.251
Infektionsabhängige Faktoren		
Behandlung mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie^a	0.23 (0.07-0.77)	0.017
Frühe Infektion	0.66 (0.31-1.40)	0.278
Erhöhtes Serum CRP >10 mg/l zum Entlassungszeitpunkt	1.30 (0.39-4.36)	0.666

Von der Mikrobiologie abhängige Faktoren		
<i>Enterococcus</i> spp. Infektion	0.24 (0.03-1.81)	0.166
<i>Staphylococcus aureus</i> Infektion	2.19 (1.04-4.62)	0.039
Polymikrobielle Infektion	2.44 (0.99-6.04)	0.045
Koagulase - negative Staphylokokkeninfektion	0.64 (0.22-1.85)	0.410
Operationsabhängige Faktoren		
Anzahl der stabilisierten Segmente	0.93 (0.79-1.10)	0.406
Von der Indikation des primären operativen Eingriffes abhängige Faktoren		
Osteochondrose	0.72 (0.34-1.54)	0.393
Wirbelkörperfraktur	1.15 (0.45-2.94)	0.763
Spinale Knochenmetastase	1.92 (0.77-4.76)	0.160
Vertebrale Osteomyelitis	0.61 (0.14-2.59)	0.502
Kongenitale Deformität	1.15 (0.27-4.86)	0.850
Abhängigkeit von der Höhe der Stabilisierung		
Zervikal	2.39 (0.71-8.00)	0.159
Thorakal	0.72 (0.21-2.41)	0.589
Lumbosakral	1.31 (0.61-2.81)	0.489

Tabelle 7: Univariate Analyse zur Darstellung des Einflusses individueller Variablen auf das Therapieversagen.

Bemerkungen: Ein signifikant besseres Therapieergebnis im Falle einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie wurde grün hinterlegt.

Das signifikant höhere Risiko eines Therapieversagens im Falle einer polymikrobiellen Infektion und der Infektion mit *Staphylococcus aureus* wurde orange hinterlegt.

^a Die Definition einer als Biofilm – aktiv gewerteten Therapie befindet sich im Gliederungspunkt „Material und Methodik“ (siehe „6.4.2. Definition einer Biofilm - aktiven antimikrobiellen Therapie“)

In der in Abbildung 7 dargestellten Überlebenszeitanalyse nach Kaplan – Meier wurde die Infektionsfreiheit der Patientenkohorte mit und ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie veranschaulicht. Erstere Patientenkohorte erreichte eine Infektionsfreiheit von 94% (95% KI 85 – 99%) nach einem Jahr und 84% (95% KI 71 – 93%) nach zwei Jahren.

Dem gegenüber betrug die Infektionsfreiheit der Patienten ohne Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie 57% (95% KI 39 – 80%) nach einem Jahr und 49% (95% KI 28 – 61%) nach zwei Jahren.

Im Logrank - Test bestätigte sich eine signifikant besseres infektionsfreies Überleben ($p = 0,0093$).

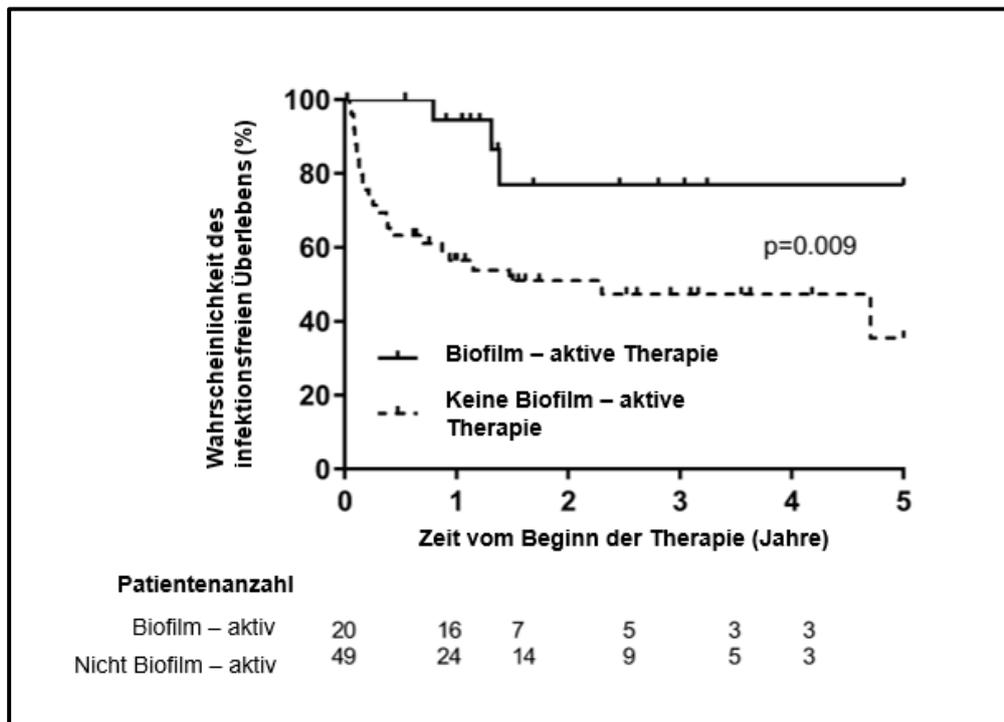


Abbildung 7: Kaplan – Meier Kurve des infektionsfreien Überlebens von 69 Patienten mit implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule, unterteilt in Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie und nicht Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie.

Bemerkung: Die vertikalen Linien stellen die zensierten Patienten dar.

7.5.3. Funktionelle Ergebnisse

56 der 69 nacherfassten Patienten (81%) konnten Aussagen zur aktuellen Schmerzintensität mit Hilfe der Numerischen Rating Skala (NRS) tätigen.

Erneut zeigten sich Unterschiede zwischen den Patientenkohorten. Patienten mit Biofilm – aktiver Therapie beschrieben zum Zeitpunkt der Nacherfassung deutlich weniger Schmerzen. Eine Schmerzintensität größer sieben beklagten lediglich drei dieser Patienten (15%) im Vergleich zu 19 Patienten (39%) der Kohorte ohne Biofilm – aktiver Therapie. 30 Patienten aus letzterer Gruppe (61%) und 17 Patienten (85%) mit Biofilm – aktiver Therapie waren zum Zeitpunkt der Nacherfassung schmerzfrei oder hatten nur moderate Schmerzen zu beklagen (NRS ≤ 7). Die Daten sind in Abbildung 8 veranschaulicht.

Die Anzahl an erforderlichen Folgeoperationen unterschied sich innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,163$).

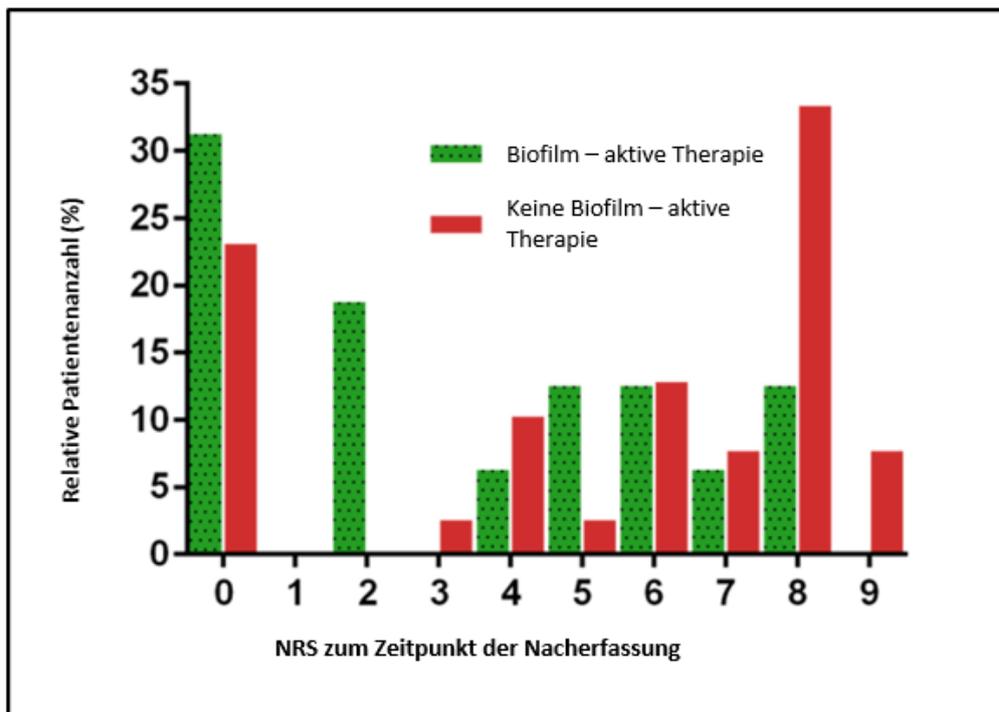


Abbildung 8: Diagramm zur Veranschaulichung der Schmerzintensität zum Zeitpunkt der Nacherfassung, in Abhängigkeit von der antimikrobiellen Therapie.

7.5.4. Implantaterhalt

Innerhalb der 69 Patienten mit vollständiger Nacherfassung behielten letztendlich 46 (67%) ihr ursprüngliches Implantat.

Innerhalb der Patientenkohorte mit Biofilm – aktiver Therapie behielten 14 von 15 Patienten (93%) das Implantat. 31 der 44 Patienten (71%) ohne Biofilm – aktive Therapie besaßen zum Zeitpunkt der Nacherfassung noch ihr ursprüngliches Implantat.

Bei 96% der frühen Infektionen wurde das ursprüngliche Implantat belassen (44 von 46 Patienten). 86% dieser Patienten waren zum Zeitpunkt der Nacherfassung mit selbigem Implantat infektionsfrei.

Bei 65% der späten Infektionen erfolgte die initiale Therapie mit Implantaterhalt (15 von 23 Patienten). Lediglich bei 8 der Patienten (53%) gelang der Implantaterhalt bis zum Zeitpunkt der Nacherfassung.

8. Diskussion

8.1. Studienziel

Ziel der Arbeit war es, eine Zusammenfassung der Patientencharakteristika im Falle implantatassoziiertes Wirbelsäuleninfektionen zu erstellen. Antimikrobielle Therapieansätze sollten analysiert und der Einfluss einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie auf das infektionsfreie Überleben der Patienten bestimmt werden.

8.2. Bewertung des Studiendesigns

Mit Hilfe strenger Definitionskriterien einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule konnten letztendlich 93 Patienten in diese retrospektive Studie eingeschlossen werden. Damit zählte sie zum Zeitpunkt der Erstellung zu den größten publizierten Studien, die Charakteristika, mikrobielle Ergebnisse und antimikrobielle Therapien implantatassoziiertes Wirbelsäuleninfektionen analysierten.

Eine erschwerte Nachverfolgung der Patienten sowie teilweise unvollständig ausgefüllte Fragebögen ließen letztendlich 69 Patienten mit vollständiger Nacherfassung für eine statistische Analyse zu. Eine im Vorfeld durchgeführte Poweranalyse erbrachte eine statistisch zu untersuchende Patientenmenge von 84, sodass in Anbetracht dessen unsere Studie leicht unterpower ist und die statistischen Ergebnisse daher kritisch betrachtet werden müssen.

Mit einer mittleren Nacherfassungszeit von 590 Tagen (19,4 Monaten) scheint diese Studie die meisten Rezidive zu erfassen. Ausgeschlossen hiervon können späte Infektionen mit Besiedlung durch niedrig virulente Erreger sein. Diese manifestieren sich teilweise erst im Laufe vieler Jahre durch Implantatlockerung oder mechanische Komplikationen. Um diese späten Infektionen genauer zu untersuchen, sind prospektive Studien mit längeren und klar definierten Nachbeobachtungszeiträumen notwendig.

Um eine bessere Beurteilbarkeit der verschiedenen Behandlungsstrategien der implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule gewährleisten zu können, erfolgte eine strenge Festlegung von Definitionskriterien für die angewandte antimikrobielle Therapie sowie des Therapieversagens. Jeder einzelne Patient wurde in einem interdisziplinären

Team, bestehend aus Infektiologen und Orthopäden, besprochen und der entsprechenden Patientenkohorte zugeordnet.

8.3. Vergleich mit der aktuellen Literatur

8.3.1. Patientencharakteristika

Bereits in der Literatur wurden Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer implantatassoziierten Infektion assoziiert sind, beschrieben (29).

So gelten ein bestehender Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie oder eine bestehende Immunsuppression als Risikofaktoren (29, 63-74). Dies konnte in unserer Betrachtung nachvollzogen werden. Zu den häufigsten bestehenden Komorbiditäten zählt mit 25 betroffenen Patienten (27%) ein Diabetes mellitus sowie die arterielle Hypertonie mit 51 betroffenen Patienten (55%).

Mit einem medianen BMI von 28,5 kg/m² unserer Kohorte scheint, wie auch in der Literatur mehrfach beschrieben, Adipositas Einfluss auf das Infektionsrisiko zu nehmen (29). Somit sollte die Indikationsstellung zur chirurgischen Therapie der Wirbelsäule im Falle von bestehendem Diabetes mellitus und zusätzlicher Adipositas stets überdacht werden. Wenn möglich sollten präoperativ zunächst eine Gewichtsreduktion und eine optimierte antidiabetische Therapie angestrebt werden.

8.3.2. Initialer chirurgischer Eingriff

76 unserer 93 Patienten (82%) erhielten als Primäreingriff eine dorsale Spondylodese über den konventionell offenen Zugangsweg, 17 Patienten (18%) wurden minimalinvasiv operiert. Bei fehlender Vergleichsmöglichkeit mit Patientengruppen ohne Infektion nach Implantaterhalt der Wirbelsäule kann jedoch keine abschließende Aussage zum Infektionsrisiko in Abhängigkeit vom chirurgischen Zugang getroffen werden. Zudem stellte die konventionelle dorsale Spondylodese über einen posterioren Zugang eine der gängigsten Operationsmethoden in unserer Klinik während des Studienzeitraumes dar.

8.3.3. Diagnostik

Für die Diagnosefindung einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule ist eine Kombination aus klinischen Symptomen, Mikrobiologie, Histologie, Laborbefunden und Bildgebung erforderlich (16, 50).

Die meisten unserer 93 Patienten beklagten Rückenschmerzen (75%) und lokale Entzündungszeichen (81%), wie beispielsweise die lokale Schwellung, Rötung oder eine bestehende Wunddehiszenz. Dies deckt sich mit aktuellen Literaturangaben. Allein ein isoliert persistierender Rückenschmerz kann auf eine Infektion des Implantates hinweisen (21, 32, 157, 158).

Fieber stellte auch in unserer Untersuchung kein obligates Symptom dar. Lediglich sieben unserer Patienten (8%) hatten Fieber.

Collins et al. beschrieben zudem, dass die Entzündungsparameter im Falle einer niedrig virulenten Infektion nicht zwangsläufig erhöht sein müssen (32).

Diese Aussage können wir nur partiell bestätigen. Während die Anzahl der Leukozyten bei nur 29 von 80 Patienten (36%) erhöht war, zeigten sich bei 71 von 80 Patienten (89%) ein erhöhtes CRP. Hierbei ist zu bedenken, dass erhöhte laborchemische Entzündungsparameter in der frühen postoperativen Phase nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Radiologische Zeichen einer bestehenden Infektion zeigten sich ebenso lediglich in 40% der Patienten, in denen eine Bildgebung durchgeführt wurde. Die Lockerung des Implantates stellte hierbei die häufigste radiologische Auffälligkeit dar (15%). Von entscheidender Bedeutung ist die Unterscheidung zwischen einer aseptischen und einer infektionsbedingten Implantatlockerung. Mittels CT und MRT können zwar Knochen- und umliegendes Weichteilgewebe beurteilt werden, Artefakte durch Implantate führen jedoch häufig zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der Bilder. Alternative Methoden, wie die 2 – deoxy – 2 – fluoro – D - glucose - Positronenemissionstomographie (FDG - PET), in der mit Hilfe radioaktiv markierter Zuckermoleküle ein infektiöser Herd dargestellt wird, werden in der Literatur kontrovers diskutiert und derzeit nicht als Standarddiagnostik eingesetzt (92, 159).

Ausschlaggebend in der Diagnostik zur Planung der antimikrobiellen Therapie einer implantatassoziierten Infektion ist die Detektion der ursächlichen Mikroorganismen. In unserer Studie gelang es in 77% der Fälle die Mikroorganismen zu bestimmen. In der

Literatur werden ähnliche Daten genannt. So detektierten Sullivan et al. beispielsweise 47 von 65 (72%) der Infektionserreger in ihrer 2019 veröffentlichten Studie (109).

Der Großteil der Erreger wurde in unserer Studie mittels intraoperativer Gewebeproben bestimmt. In 72% der Kulturen intraoperativer Gewebeproben konnte ein Wachstum nachgewiesen werden. Dies entspricht der in der Literatur angegebenen durchschnittlichen Detektionsrate (23). Sampedro et al. beschrieben in ihrer 2010 veröffentlichten Studie eine 71 prozentige Sensitivität und 93 prozentige Spezifität der Kulturen von intraoperativ gewonnenen Gewebeproben (97).

Retrospektiv ist die Errechnung einer Spezifität bei Gewebeprobenentnahme zur Detektion des ursächlichen Erregers schwierig. Rückschlüsse auf die Relevanz des detektierten Erregers ließen sich lediglich durch klinische Angaben in der Nachbeobachtung ziehen. Eine Besserung der Klinik wurde als Erfolg der erregerspezifischen Therapie gewertet, ohne dass dies histologisch gesichert wurde.

Die Bedeutung mehrerer intraoperativ entnommener Gewebeproben zur Identifikation des auslösenden Keims ist unstrittig (10, 27, 32, 160). Eine hohe Anzahl an Gewebeproben erhöht deren Sensitivität, ist jedoch zeitgleich mit vermehrt falsch positiven Befunden durch Kontamination verbunden.

Das Risiko einer Kontamination mit der Hautflora und zum anderen der erschwerte Nachweis gering konzentrierter Mikroorganismen sollte bedacht werden (161).

Gründe für kulturnegative Gewebeproben können, neben dem Vorhandensein von niedrig virulenten Erregern, unter anderem eine zuvor stattgefundenene antimikrobielle Therapie, unzureichendes Gewebematerial, ein ungeeignetes Kulturmedium, eine lange Transportzeit der Probe zum Labor, oder eine unzureichende Inkubationszeit der Kultur sein. Bei retrospektivem Studiendesign hatten wir keinen Einfluss auf besagte Faktoren. Eine antimikrobielle Behandlung sollte bei klinisch stabilen Patienten erst nach der Entnahme der Gewebeprobe erfolgen. Im Falle einer bereits eingeleiteten antimikrobiellen Therapie, sollte diese für einen Zeitraum von zwei Wochen vor der Probengewinnung pausiert werden, sofern dies klinisch vertretbar erscheint (49).

Bei der Anzucht der Mikroorganismen ist ein ausreichend langer Zeitraum zu beachten. Laut Schäfer et al. werden nur 74% der Mikroorganismen innerhalb von sieben Tagen detektiert (162). Der Rest präsentiert sich erst durch ein Wachstum innerhalb der zweiten Woche der kulturellen Anzucht.

In der Endoprothetik hat sich die Sonikation zum Nachweis der ursächlichen Erreger implantatassoziiertes Infektionen bereits etabliert (11, 97, 104, 161, 163, 164). In der

septischen Wirbelsäulenchirurgie ist eine Entfernung der Implantate zur Sonikation nur begrenzt möglich. Sampedro et al. bezeichnen die Sonikation in Ihrer Studie mit einer Sensitivität von 91% als sensitivste Methode für die Diagnose einer implantatassoziierten Infektion an der Wirbelsäule (97). Bürger et al. schreiben der Sonikation eine 66 prozentige Sensitivität und 99 prozentige Spezifität im Falle implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule zu (165).

Unsere Studie wurde zu einem Zeitraum durchgeführt, in dem die Sonikation noch kein etabliertes Verfahren darstellte, weshalb diesbezüglich in unserer Arbeit keine Aussage getroffen werden kann.

8.3.4. Mikrobielle Ergebnisse

Die in unserer Studie nachgewiesenen ursächlichen Erreger ähneln denen in der Literatur angegebenen. Neben Abdelrahman et al., Mok et al., Collins et al. und Cahill et al. bestätigte auch unsere Studie das gehäufte Auftreten von *Staphylococcus aureus* assoziierten Infektionen (54%) (10, 27, 32, 117).

Niedrig virulente Erreger, wie Koagulase - negative Staphylokokken oder *Cutibacterium* spp., müssen bei Implantatinfektionen stets als ursächliche Erreger in Betracht gezogen werden, auch wenn es sich in diesem Falle um eine Kontamination der Gewebeprobe handeln kann (161). In unserer Studie wurden niedrig virulente Erreger als ursächliche Pathogene angesehen, wenn die Anzucht in mindestens zwei isolierten Gewebeproben gelang, oder mindestens eines unserer anderen Definitionskriterien einer implantatassoziierten Infektion zutraf.

In unserer univariaten Analyse zeigte sich zudem, dass *Staphylococcus aureus* assoziierte Infektionen sowie polymikrobielle Infektionen signifikant mit einem schlechteren Therapieergebnis assoziiert waren. Dies ließ sich in der multivariaten Analyse nicht signifikant bestätigen, unterstützt jedoch den von Mok et al. beschriebenen signifikanten Zusammenhang zwischen multiplen Debridements und Pseudarthrosenbildung im Falle polymikrobieller Infektionen (117).

8.3.5. Therapieerfolg

In unserer Studie lag das infektionsfreie Gesamtüberleben nach einem Jahr bei 67% und bei 58% nach zwei Jahren. Verglichen mit anderen Studien ist dies ein schlechteres Outcome (32, 118). Grund hierfür könnte erneut eine uneinheitliche Definitionslage sein. Núñez Pereira et al. definieren beispielsweise die Implantatentfernung oder den Tod infolge einer Sepsis als Therapieversagen (118). In ihrer Studie wurde eine Infektionsfreiheit von 85% nach einem Jahr, und 73% nach zwei Jahren beschrieben (118).

Wir definierten das Therapieversagen breiter. Bereits klinische oder radiologische Zeichen einer Infektion, die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes oder einer antimikrobiellen Suppressionstherapie sowie das infektionsbedingte Versterben des Patienten wurden als Therapieversagen gewertet. Diese Definitionskriterien sind an denen von Kowalski et al. angelehnt, um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen (33). Mit der beschriebenen Zwei – Jahres - Überlebensrate von 66% decken sich unsere Ergebnisse weitestgehend.

Um Studien besser hinsichtlich der therapeutischen Strategien und der entsprechenden Therapieergebnisse vergleichen zu können, sind zukünftig einheitliche Definitionskriterien notwendig.

8.3.6. Chirurgische Therapie

Der chirurgische Therapieansatz im Falle einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule unterscheidet sich innerhalb der Literatur. Während Collins et al. eine Implantatentfernung in allen Fällen bevorzugt, betonen Kowalski et al. und Mok et al. den chirurgischen Ansatz zwischen frühen und späten Infektionen zu differieren (32, 33, 117). Dieser Therapieansatz hat sich in der Endoprothetik bereits etabliert. Während bei frühen implantatassoziierten Infektionen ein Implantaterhalt möglich ist, erfolgt die Entfernung oder der Wechsel der Implantate im Falle später Infektionen (166, 167).

Leider ist auch der Zeitrahmen für die Unterscheidung zwischen frühen und späten implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule noch immer nicht einheitlich definiert. Wir empfehlen einen standardisierten Zeitraum von 30 Tagen, welcher in unserer und in

der Studie von Kowalski et al. Verwendung findet (33). In Studien über periprothetische Gelenkinfektionen wird ebenso ein Zeitrahmen von vier Wochen für die Differenzierung verwendet (166, 167). Diese Standardisierung wird zukünftig die Durchführung einheitlicher Studien und die Festlegung von Behandlungsempfehlungen erleichtern.

Ein frühzeitiges, ausführliches Debridement wird in der Literatur als Standardtherapie beschrieben und fand auch im Rahmen unserer Studie bei jedem Patienten statt (117, 118).

Der Erhalt des Implantates erfolgte initial bei 80 Patienten (86%). Zu berücksichtigen ist hierbei, dass Implantatentfernungen im Bereich der Wirbelsäule nur eingeschränkt möglich sind ohne dabei ihre Stabilität zu beeinflussen.

Innerhalb der 69 Patienten mit vollständiger Nacherfassung behielten letztendlich 46 Patienten 67% ihr ursprüngliches Implantat.

Unsere Ergebnisse zeigen hier Unterschiede zwischen frühen und späten Infektionen. 86% der Patienten mit einer frühen implantatassoziierten Infektion waren zum Zeitpunkt der Nacherfassung mit selbigem Implantat infektionsfrei, während dies in lediglich 53% der Patienten mit späten implantatassoziierten Infektionen der Fall war.

Es zeigt sich die Tendenz, dass im Falle früher implantatassoziierten Infektionen ein Implantaterhalt vertretbar ist, im Falle später implantatassoziierten Infektionen die Entfernung des infizierten Fremdmaterials erfolgen sollte. Diese Tendenz deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Empfehlungen (33, 56, 57, 117, 122). Begründend hierfür kann ein unzureichend ausgebildeter, unreifer Biofilm im Falle der frühen implantatassoziierten Infektionen sein. Dieser ist für die entsprechenden antimikrobiellen Substanzen zugänglich und somit therapierbar (168). Sobald sich der Biofilm gänzlich ausgebildet hat und die Bakterien in eine Ruhephase übergehen, ist dies kaum noch möglich, sodass eine Entfernung des Implantates unumgänglich scheint.

Der Erhalt der Implantate im Falle früher Infektionen könnte Pseudarthrosen und Instabilitäten, die durch eine frühzeitige Implantatentfernung verursacht werden, verhindern. Limitierend ist anzumerken, dass die Rolle einer partiellen Implantatentfernung nicht untersucht wurde.

8.3.7. Antimikrobielle Therapie

Im Laufe unserer Datenakquise zeigte sich bereits eine Tendenz der Therapieergebnisse in Anhängigkeit von der antimikrobiellen Therapie.

Durch strikte Einteilung in Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie (n = 30) und nicht Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie (n = 63) gelang es uns zu beweisen, dass eine nach einem standardisierten Therapiekonzept verabreichte Biofilm - aktive antimikrobielle Therapie mit einem geringeren Risiko des Therapieversagens verbunden ist.

Statistisch signifikante Unterschiede der Patientencharakteristika beider Kohorten zeigten sich lediglich in der Indikation zur primären operativen Therapie. Infektionen nach operativer Versorgung degenerativer Wirbelsäulenveränderungen wurden weniger Biofilm – aktiv therapiert (10 von 30 Patienten mit Biofilm – aktiver Therapie, gegenüber 35 von 63 Patienten ohne Biofilm – aktiver Therapie), während Patienten mit Implantatversorgung einer vertebrealen Osteomyelitis bei ihrer anschließenden implantatassoziierten Infektion vermehrt Biofilm – aktiv therapiert wurden (6 von 30 Patienten mit Biofilm – aktiver Therapie, gegenüber 2 von 63 Patienten ohne Biofilm – aktiver Therapie).

Patienten mit Biofilm – aktiver Therapie hatten zum Nachbeobachtungszeitpunkt weniger Schmerzen (15% mit einer NRS > 7 Punkten gegenüber 39% ohne Biofilm – aktive Therapie). Die verminderte Schmerzintensität der Patienten mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie sollte jedoch kritisch betrachtet werden. Innerhalb der Patientenkohorte ohne Biofilm – aktive Therapie können bei häufiger bestehenden degenerativen Wirbelsäulenveränderungen chronische Schmerzen vorliegen.

Das infektionsfreie Überleben der Patienten mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie betrug 94% nach einem Jahr und 84% nach zwei Jahren. In der Patientenkohorte ohne Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie waren lediglich 57% der Patienten nach einem Jahr und 49% der Patienten nach zwei Jahren infektionsfrei.

Sowohl in der univariaten Analyse (HR 0,23; p = 0,017), als auch in der multivariaten Analyse (HR 0,24; 95% KI 0,07 – 0,79; p = 0,019) bestätigten sich signifikant weniger Therapieversagen innerhalb der Patientengruppe mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie.

Abbildung 9 veranschaulicht nochmals die Vorteile der Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie.

Eine kürzlich veröffentlichte Studie aus unserer Forschungsgruppe von Gellert et al., die sich mit Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie im Falle von periprothetischen Kniegelenksinfektionen befasst, bestätigt ebenso ein besseres Therapieergebnis nach erfolgter Biofilm – aktiver antimikrobieller Therapie (116). Die Patienten mit adäquater antimikrobieller Therapie litten zum Zeitpunkt der Nacherfassung unter weniger Schmerzen, beschrieben eine bessere Funktion des Kniegelenkes und erfuhren weniger Rezidive der Infektion. In dieser Publikation wurden dieselben Definitionskriterien der Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie angewandt.

Dies unterstreicht die Rolle der Biofilm – aktiven Therapie im Falle implantatassoziiertes Infektionen. Eine Biofilm – aktive Therapie führt zur besseren Eradikation der krankheitsverursachenden Mikroorganismen. Biofilm – aktiv therapierte Patienten müssen somit seltener hospitalisiert werden. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Folgeoperationen ergab sich allerdings nicht ($p = 0,163$).

Nachteilig sind die lange Behandlungsdauer und Nebenwirkungsprofile der Antibiotika. Derzeitig fehlt es weiterhin an einheitlichen Studien, die sich mit der antimikrobiellen Therapie im Falle implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule befassen. Lediglich die Rolle des Rifampicin bei bestehenden Staphylokokken - assoziierten implantatassoziiertes Infektionen wurde wiederholt in Studien bestätigt (49). Auch in unseren Kriterien einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie spielt Rifampicin eine maßgebliche Rolle.

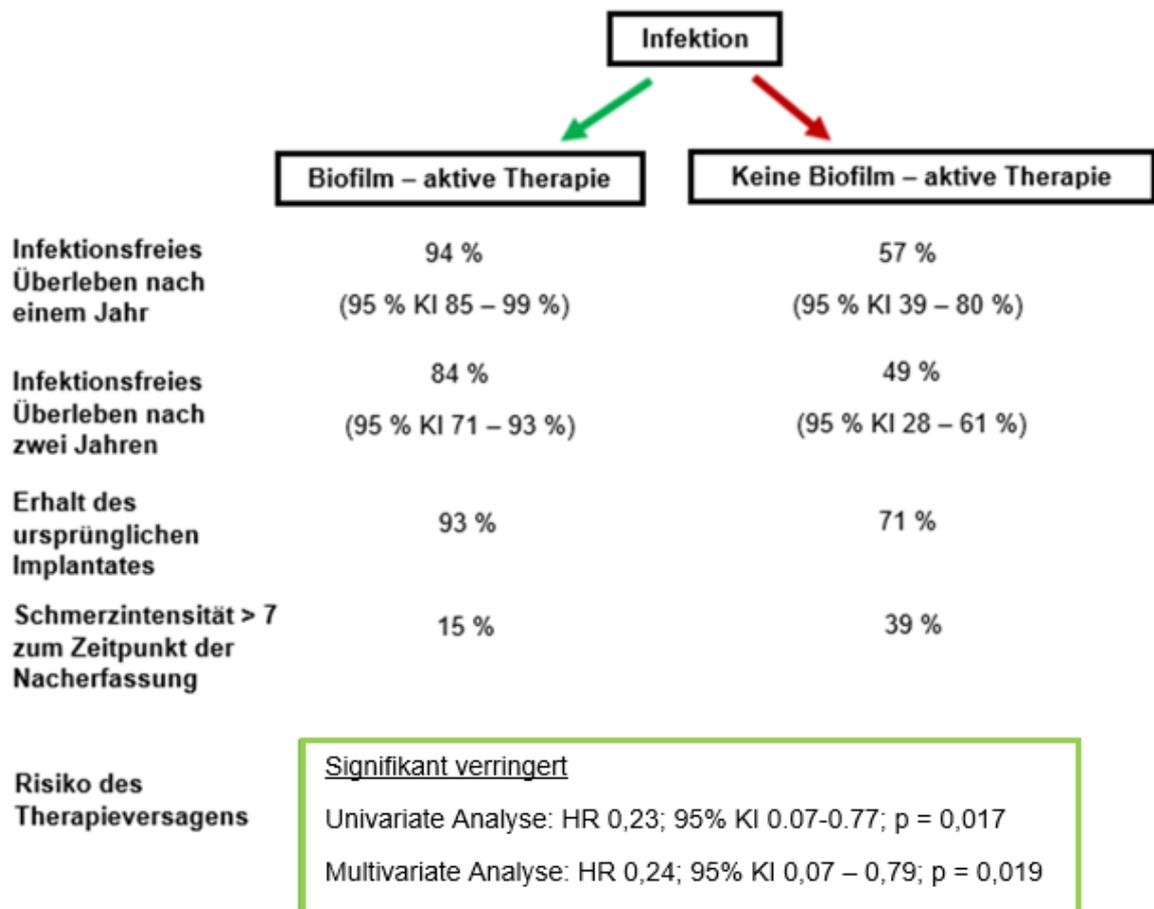


Abbildung 9: Zusammenfassung der Vorteile einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie.

8.4. Limitationen der Arbeit

Diese Studie limitiert sich durch ihr retrospektives, nicht randomisiertes Design. Die Zahl der eingeschlossenen Patienten ist aufgrund dieser monozentrischen Studie und der insgesamt geringen Inzidenz von Infektionen nach Wirbelsäulenoperationen trotz eines langen Studienzeitraumes beschränkt.

Die Nacherfassung der Patienten erfolgte einmalig und unabhängig vom Zeitraum zwischen Therapie und Befragung. Dies führte aufgrund des retrospektiven Studiendesigns zu einer individuellen Zeitspanne der Nacherfassung jedes einzelnen Patienten (Median 590 Tage mit einer Zeitspanne von 8 bis 3235 Tagen). Somit können subjektive Patientendaten, wie die numerische Schmerzskala, nur limitiert vergleichbare Ergebnisse liefern. So kann noch nach kurzer Zeit unabhängig von der verabreichten antimikrobiellen Therapie ein starker Schmerz im Bereich der Operationswunde bestehen. Kommende Studien sollten klar definierte Nacherfassungszeiträume festlegen, um die erhobenen Daten im Zeitverlauf besser vergleichbar zu machen.

Zudem gelang es uns mithilfe dieser Studie nicht, Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion nach Erhalt eines Implantates der Wirbelsäule festzulegen. Grund hierfür ist der fehlende Vergleich mit Patienten ohne Infektion nach erfolgter Implantationsoperation. So kann anhand der Daten keine Abschätzung des Risikos für die Entwicklung einer Infektion in Abhängigkeit von der operativen Technik erfolgen. Um den Vorteil minimalinvasiver Operationstechniken gegenüber offenen Operationen zu bestätigen, sind weitere klinische Studien notwendig.

Bezüglich der Möglichkeit des Implantaterhaltes in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion können wir anhand unserer Daten nur Tendenzen aufweisen.

Zur Untersuchung der Aussage, ob eine Biofilm – aktive Therapie einen vermehrten Implantaterhalt im Falle später Infektionen ermöglicht, sind ebenso Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig.

In unserer Studie erfolgte der Ausschluss von Infektionen, für die keine ausreichenden Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapien existieren. Die Anzahl dieser Infektionen ist

in unserer Studie gering. Die Problematik zunehmender multiresistenter Erreger und deren Therapie werden jedoch den klinischen Alltag in Zukunft vermehrt prägen.

Zudem lässt eine geringe Anzahl an Streptokokkeninfektionen (drei innerhalb der polymikrobiellen Infektionen) und Enterokokkeninfektionen (acht innerhalb der monomikrobiellen und sechs innerhalb der polymikrobiellen Infektionen) kaum Rückschlüsse auf deren Therapieergebnis zu. Eine Unterscheidung zwischen der Suppression der Infektion oder Eradikation dieser durch eine sechs - bis zwölfmonatige antimikrobielle Therapie ist kaum möglich. Diesbezüglich sind weitere Studien, mit dem Schwerpunkt der Therapie und des Therapieergebnisses im Falle von Streptokokken - oder Enterokokkeninfektionen notwendig.

Limitierend anzumerken ist zudem, dass die Patientenzahl in unserer Studie letztlich zu gering war, um die notwendige Dauer der antimikrobiellen Therapie abzuschätzen. Es bleibt letztlich unklar, ob in Abhängigkeit vom Erreger auch kürzere Therapiezeiten möglich wären.

Zukünftige multizentrische, prospektive Studien ohne den Ausschluss multiresistenter Erreger, mit größeren Patientenzahlen und längeren Nacherfassungszeiten würden eine noch bessere Einschätzung der antimikrobiellen Therapie ermöglichen.

8.5. Schlussfolgerung und klinische Implikation

Bereits bei lokalen Entzündungszeichen und Rückenschmerzen nach erfolgter operativer Versorgung der Wirbelsäule mit Einsatz eines Implantates sollte die Möglichkeit einer Infektion in Betracht gezogen werden.

Diagnostisch erscheinen intraoperative Gewebeproben zur Identifizierung des ursächlichen Erregers obligat. Zukünftig wird jedoch auch die Sonikation zunehmend Verwendung finden.

Wir unterstreichen die Notwendigkeit eines ausführlichen Debridements.

Tendenziell ist ein Implantaterhalt im Falle einer frühen Infektion möglich. Bei späten Infektionen (Infektionsgeschehen nach dem 30. postoperativen Tag) sollte ein Implantaterhalt kritisch betrachtet werden.

Eine Biofilm - aktive Antibiotikatherapie führt zu einer signifikant höheren Rate des rezidivfreien Überlebens. Darüber hinaus zeigten diese Patienten ein besseres Ergebnis in Bezug auf bestehende Schmerzen. Ein langfristigerer Implantaterhalt nach Biofilm – aktiver Therapie scheint möglich.

Somit sollte eine Biofilm – aktive antimikrobielle Therapie vermehrt im klinischen Alltag Anwendung finden. Dabei ist die bewusste und richtige Anwendung der Biofilm – aktiven Substanzen essentiell. Rifampicin sollte erst nach Wundverschluss und Entfernung der liegenden Drainagen und niemals als Monotherapie eingesetzt werden. Nur so ist es möglich, zunehmende antimikrobielle Resistenzen in der Zukunft einzudämmen.

8.6. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie sollten in prospektiven, randomisierten Studien, mit größeren Patientenzahlen und längeren Nacherfassungszeiträumen, um auch niedrig virulente Erreger ausführlich zu erfassen, bestätigt werden.

Wie bereits mehrfach betont sind hierbei einheitliche Definitionskriterien von großer Bedeutung. Ziel sollte es sein, den Patienten mit einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule die bestmögliche Diagnostik und Therapie anbieten zu können. Somit sollten in Zukunft die Zahl der langwierigen Krankenhausaufenthalte, zahlreiche Folgeoperationen und rezidivierenden Infekte sowie die zunehmenden antimikrobiellen Resistenzen durch falschen Einsatz der antimikrobiellen Therapie eingedämmt werden.

9. Literaturverzeichnis

1. Koder K, Hardt S, Gellert MS, Hauptenthal J, Renz N, Putzier M, Perka C, Trampuz A. Outcome of spinal implant-associated infections treated with or without biofilm-active antibiotics: results from a 10-year cohort study. *Infection*. 2020;48(4):559-68.
2. Pumberger M, Chiu YL, Ma Y, Girardi FP, Mazumdar M, Memtsoudis SG. National in-hospital morbidity and mortality trends after lumbar fusion surgery between 1998 and 2008. *J Bone Joint Surg Br*. 2012;94(3):359-64.
3. Provaggi E, Capelli C, Leong JJH, Kalaskar DM. A UK-based pilot study of current surgical practice and implant preferences in lumbar fusion surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11169.
4. Mobbs RJ, Phan K, Malham G, Seex K, Rao PJ. Lumbar interbody fusion: techniques, indications and comparison of interbody fusion options including PLIF, TLIF, MI-TLIF, OLIF/ATP, LLIF and ALIF. *J Spine Surg*. 2015;1(1):2-18.
5. Xu Y, Yen D, Whitehead M, Xu J, Johnson AP. Use of instrumented lumbar spinal surgery for degenerative conditions: trends and costs over time in Ontario, Canada. *Can J Surg*. 2019;62(6):393-401.
6. Reisener MJ, Pumberger M, Shue J, Girardi FP, Hughes AP. Trends in lumbar spinal fusion-a literature review. *J Spine Surg*. 2020;6(4):752-61.
7. Oppenheimer JH, DeCastro I, McDonnell DE. Minimally invasive spine technology and minimally invasive spine surgery: a historical review. *Neurosurg Focus*. 2009;27(3):E9.
8. Kim CW, Siemionow K, Anderson DG, Phillips FM. The current state of minimally invasive spine surgery. *Instr Course Lect*. 2011;60:353-70.
9. Kotani Y, Abumi K, Ito M, Sudo H, Abe Y, Minami A. Mid-term clinical results of minimally invasive decompression and posterolateral fusion with percutaneous pedicle screws versus conventional approach for degenerative spondylolisthesis with spinal stenosis. *Eur Spine J*. 2012;21(6):1171-7.
10. Abdelrahman H, Siam AE, Shawky A, Ezzati A, Boehm H. Infection after vertebroplasty or kyphoplasty. A series of nine cases and review of literature. *Spine J*. 2013;13(12):1809-17.
11. Trampuz A, Perka C, Borens O. [Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013;138(31-32):1571-3.
12. Akgun D, Trampuz A, Perka C, Renz N. High failure rates in treatment of streptococcal periprosthetic joint infection: results from a seven-year retrospective cohort study. *Bone Joint J*. 2017;99-B(5):653-9.
13. An HS, Seldomridge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;444:27-33.
14. Bateman DK, Millhouse PW, Shahi N, Kadam AB, Maltenfort MG, Koerner JD, Vaccaro AR. Anterior lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis of associated complications. *Spine J*. 2015;15(5):1118-32.
15. Snopko P, Kolarovszki B, Osenak R, Hanko M, Richterova R. Surgical site infections after degenerative lumbar spine surgery. *Rozhl Chir*. 97(12):539-45.
16. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51.
17. Bono CM, Watters WC, 3rd, Heggeness MH, Resnick DK, Shaffer WO, Baisden J, Ben-Galim P, Easa JE, Fernand R, Lamer T, Matz PG, Mendel RC, Patel RK, Reitman CA, Toton JF. An evidence-based clinical guideline for the use of antithrombotic therapies in spine surgery. *Spine J*. 2009;9(12):1046-51.
18. Barker FG, 2nd. Efficacy of prophylactic antibiotic therapy in spinal surgery: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2002;51(2):391-400; discussion -1.
19. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1022-9.
20. Ferry T, Valour F, Lustig S, Laurent F, Perrin G, Chidiac C, Barrey C. The challenge of infection prevention in spine surgery: an update. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2013;23 Suppl 1:S15-9.
21. Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS. Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:7.

22. Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, Salles MJ. Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4176-82.
23. Daldal I, Senkoylu A. Strategies of management of deep spinal infection: from irrigation and debridement to vacuum-assisted closure treatment. *Ann Transl Med.* 2020;8(2):33.
24. de Lissoyoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control.* 2009;37(5):387-97.
25. Featherall J, Miller JA, Bennett EE, Lubelski D, Wang H, Khalaf T, Krishnaney AA. Implementation of an Infection Prevention Bundle to Reduce Surgical Site Infections and Cost Following Spine Surgery. *JAMA Surg.* 2016;151(10):988-90.
26. Ojo OA, Owolabi BS, Oseni AW, Kanu OO, Bankole OB. Surgical site infection in posterior spine surgery. *Niger J Clin Pract.* 2016;19(6):821-6.
27. Cahill PJ, Warnick DE, Lee MJ, Gaughan J, Vogel LE, Hammerberg KW, Sturm PF. Infection after spinal fusion for pediatric spinal deformity: thirty years of experience at a single institution. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(12):1211-7.
28. Barnes M, Liew S. The incidence of infection after posterior cervical spine surgery: a 10 year review. *Global Spine J.* 2012;2(1):3-6.
29. Nota SP, Braun Y, Ring D, Schwab JH. Incidence of surgical site infection after spine surgery: what is the impact of the definition of infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(5):1612-9.
30. Deyo RA, Nachemson A, Mirza SK. Spinal-fusion surgery - the case for restraint. *N Engl J Med.* 2004;350(7):722-6.
31. CDC/NHSN. Surveillance definitions for specific types of infections https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf; abgerufen: Februar 2021
32. Collins I, Wilson-MacDonald J, Chami G, Burgoyne W, Vinayakam P, Berendt T, Fairbank J. The diagnosis and management of infection following instrumented spinal fusion. *Eur Spine J.* 2008;17(3):445-50.
33. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Osmon DR. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007;44(7):913-20.
34. Dubee V, Lenoir T, Leflon-Guibout V, Briere-Bellier C, Guigui P, Fantin B. Three-month antibiotic therapy for early-onset postoperative spinal implant infections. *Clin Infect Dis.* 2012;55(11):1481-7.
35. Conen A, Raabe A, Schaller K, Fux CA, Vajkoczy P, Trampuz A. Management of neurosurgical implant-associated infections. *Swiss Med Wkly.* 2020;150:w20208.
36. Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. *Sci Am.* 1978;238(1):86-95.
37. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Med Chem.* 2015;7(4):493-512.
38. Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol.* 2005;13(1):34-40.
39. Wu H, Moser C, Wang HZ, Hoiby N, Song ZJ. Strategies for combating bacterial biofilm infections. *Int J Oral Sci.* 2015;7(1):1-7.
40. Piozzi A, Francolini I, Occhiaperti L, Di Rosa R, Ruggeri V, Donelli G. Polyurethanes loaded with antibiotics: influence of polymer-antibiotic interactions on in vitro activity against *Staphylococcus epidermidis*. *J Chemother.* 2004;16(5):446-52.
41. Ashby MJ, Neale JE, Knott SJ, Critchley IA. Effect of antibiotics on non-growing planktonic cells and biofilms of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33(3):443-52.
42. 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;47(4):1251-6.
43. Zimmerli W, Sendi P. Role of Rifampin against *Staphylococcal* Biofilm Infections In Vitro, in Animal Models, and in Orthopedic-Device-Related Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(2).

44. Overhage J, Campisano A, Bains M, Torfs EC, Rehm BH, Hancock RE. Human host defense peptide LL-37 prevents bacterial biofilm formation. *Infect Immun*. 2008;76(9):4176-82.
45. Hamilton HL, Dominguez NM, Schwartz KJ, Hackett KT, Dillard JP. *Neisseria gonorrhoeae* secretes chromosomal DNA via a novel type IV secretion system. *Mol Microbiol*. 2005;55(6):1704-21.
46. Doroshenko N, Tseng BS, Howlin RP, Deacon J, Wharton JA, Thurner PJ, Gilmore BF, Parsek MR, Stoodley P. Extracellular DNA impedes the transport of vancomycin in *Staphylococcus epidermidis* biofilms preexposed to subinhibitory concentrations of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(12):7273-82.
47. Otto M. *Staphylococcus epidermidis* pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2014;1106:17-31.
48. Hausner M, Wuertz S. High rates of conjugation in bacterial biofilms as determined by quantitative in situ analysis. *Appl Environ Microbiol*. 1999;65(8):3710-3.
49. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
50. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10(5):394-403.
51. Rasmussen TB, Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs. *Int J Med Microbiol*. 2006;296(2-3):149-61.
52. Stewart PS. Antimicrobial Tolerance in Biofilms. *Microbiol Spectr*. 2015;3(3).
53. Hoiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, Hall-Stoodley L, Hola V, Imbert C, Kirketerp-Moller K, Lebeaux D, Oliver A, Ullmann AJ, Williams C, Biofilms ESGf, Consulting External Expert Werner Z. ESCMID guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21 Suppl 1:S1-25.
54. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69 Suppl 1:i37-40.
55. Furustrand Taffin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(4):1885-91.
56. Garg S, LaGreca J, Hotchkiss M, Erickson M. Management of late (>1 y) deep infection after spinal fusion: a retrospective cohort study. *J Pediatr Orthop*. 2015;35(3):266-70.
57. Chen SH, Lee CH, Huang KC, Hsieh PH, Tsai SY. Postoperative wound infection after posterior spinal instrumentation: analysis of long-term treatment outcomes. *Eur Spine J*. 2015;24(3):561-70.
58. Wille H, Dauchy FA, Desclaux A, Dutronc H, Vareil MO, Dubois V, Vital JM, Dupon M. Efficacy of debridement, antibiotic therapy and implant retention within three months during postoperative instrumented spine infections. *Infect Dis (Lond)*. 2017;49(4):261-7.
59. Burger J, Palmowski Y, Pumberger M. Comprehensive treatment algorithm of postoperative spinal implant infection. *J Spine Surg*. 2020;6(4):793-9.
60. Massie JB, Heller JG, Abitbol JJ, McPherson D, Garfin SR. Postoperative posterior spinal wound infections. *Clin Orthop Relat Res*. 1992(284):99-108.
61. Lonjon G, Dauzac C, Fourniols E, Guigui P, Bonnomet F, Bonneville P, French Orthopaedic Surgery Traumatology S. Early surgical site infections in adult spinal trauma: a prospective, multicentre study of infection rates and risk factors. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012;98(7):788-94.
62. Yin D, Liu B, Chang Y, Gu H, Zheng X. Management of late-onset deep surgical site infection after instrumented spinal surgery. *BMC Surg*. 2018;18(1):121.
63. Fang A, Hu SS, Endres N, Bradford DS. Risk factors for infection after spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005;30(12):1460-5.
64. Shaffer WO, Baisden JL, Fernand R, Matz PG, North American Spine S. An evidence-based clinical guideline for antibiotic prophylaxis in spine surgery. *Spine J*. 2013;13(10):1387-92.
65. Olsen MA, Nepple JJ, Riew KD, Lenke LG, Bridwell KH, Mayfield J, Fraser VJ. Risk factors for surgical site infection following orthopaedic spinal operations. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(1):62-9.
66. Pull ter Gunne AF, Mohamed AS, Skolasky RL, van Laarhoven CJ, Cohen DB. The presentation, incidence, etiology, and treatment of surgical site infections after spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010;35(13):1323-8.

67. Schimmel JJ, Horsting PP, de Kleuver M, Wonders G, van Limbeek J. Risk factors for deep surgical site infections after spinal fusion. *Eur Spine J.* 2010;19(10):1711-9.
68. Abdallah DY, Jadaan MM, McCabe JP. Body mass index and risk of surgical site infection following spine surgery: a meta-analysis. *Eur Spine J.* 2013;22(12):2800-9.
69. Manoso MW, Cizik AM, Bransford RJ, Bellabarba C, Chapman J, Lee MJ. Medicaid status is associated with higher surgical site infection rates after spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(20):1707-13.
70. Capen DA, Calderone RR, Green A. Perioperative risk factors for wound infections after lower back fusions. *Orthop Clin North Am.* 1996;27(1):83-6.
71. Dubory A, Giorgi H, Walter A, Bouyer B, Vassal M, Zairi F, Dhenin A, Grelat M, Lonjon N, Dauzac C, Lonjon G. Surgical-site infection in spinal injury: incidence and risk factors in a prospective cohort of 518 patients. *Eur Spine J.* 2015;24(3):543-54.
72. Jiang J, Teng Y, Fan Z, Khan S, Xia Y. Does obesity affect the surgical outcome and complication rates of spinal surgery? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(3):968-75.
73. Simpson JM, Silveri CP, Balderston RA, Simeone FA, An HS. The results of operations on the lumbar spine in patients who have diabetes mellitus. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(12):1823-9.
74. Xing D, Ma JX, Ma XL, Song DH, Wang J, Chen Y, Yang Y, Zhu SW, Ma BY, Feng R. A methodological, systematic review of evidence-based independent risk factors for surgical site infections after spinal surgery. *Eur Spine J.* 2013;22(3):605-15.
75. Watanabe M, Sakai D, Matsuyama D, Yamamoto Y, Sato M, Mochida J. Risk factors for surgical site infection following spine surgery: efficacy of intraoperative saline irrigation. *J Neurosurg Spine.* 2010;12(5):540-6.
76. Pull ter Gunne AF, Cohen DB. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(13):1422-8.
77. Tan T, Lee H, Huang MS, Rutges J, Marion TE, Mathew J, Fitzgerald M, Gonzalvo A, Hunn MK, Kwon BK, Dvorak MF, Tee J. Prophylactic postoperative measures to minimize surgical site infections in spine surgery: systematic review and evidence summary. *Spine J.* 2020;20(3):435-47.
78. Prokuski L, Clyburn TA, Evans RP, Moucha CS. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *Instr Course Lect.* 2011;60:545-55.
79. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Osmon DR. Do follow-up imaging examinations provide useful prognostic information in patients with spine infection? *Clin Infect Dis.* 2006;43(2):172-9.
80. Hauser CJ, Adams CA, Jr., Eachempati SR, Council of the Surgical Infection S. Surgical Infection Society guideline: prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline. *Surg Infect (Larchmt).* 2006;7(4):379-405.
81. Park HY, Sheppard W, Smith R, Xiao J, Gatto J, Bowen R, Scaduto A, Holly L, Lu D, McBride D, Shamie AN, Park DY. The combined administration of vancomycin IV, standard prophylactic antibiotics, and vancomycin powder in spinal instrumentation surgery: does the routine use affect infection rates and bacterial resistance? *J Spine Surg.* 2018;4(2):173-9.
82. Sweet FA, Roh M, Sliva C. Intrawound application of vancomycin for prophylaxis in instrumented thoracolumbar fusions: efficacy, drug levels, and patient outcomes. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(24):2084-8.
83. O'Neill KR, Smith JG, Abtahi AM, Archer KR, Spengler DM, McGirt MJ, Devin CJ. Reduced surgical site infections in patients undergoing posterior spinal stabilization of traumatic injuries using vancomycin powder. *Spine J.* 2011;11(7):641-6.
84. Van Hal M, Lee J, Laudermilch D, Nwasike C, Kang J. Vancomycin Powder Regimen for Prevention of Surgical Site Infection in Complex Spine Surgeries. *Clin Spine Surg.* 2017;30(8):E1062-E5.
85. Khan NR, Thompson CJ, DeCuyper M, Angotti JM, Kalobwe E, Muhlbauer MS, Camillo FX, Klimo P, Jr. A meta-analysis of spinal surgical site infection and vancomycin powder. *J Neurosurg Spine.* 2014;21(6):974-83.

86. Bakhsheshian J, Dahdaleh NS, Lam SK, Savage JW, Smith ZA. The use of vancomycin powder in modern spine surgery: systematic review and meta-analysis of the clinical evidence. *World Neurosurg.* 2015;83(5):816-23.
87. Chiang HY, Herwaldt LA, Blevins AE, Cho E, Schweizer ML. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis. *Spine J.* 2014;14(3):397-407.
88. Akgun D, Burger J, Pumberger M, Putzier M. C-reactive protein misdiagnoses delayed postoperative spinal implant infections in patients with low-virulent microorganisms. *Eur Spine J.* 2019;28(12):2990-5.
89. Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, Mandrekar JN, Karau MJ, Steckelberg JM, Berbari EF, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Huddleston PM, Dekutoski MB, Yaszemski M, Currier B, Patel R. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS One.* 2010;5(2):e9358.
90. Radcliff KE, Neusner AD, Millhouse PW, Harrop JD, Kepler CK, Rasouli MR, Albert TJ, Vaccaro AR. What is new in the diagnosis and prevention of spine surgical site infections. *Spine J.* 2015;15(2):336-47.
91. Meredith DS, Kepler CK, Huang RC, Brause BD, Boachie-Adjei O. Postoperative infections of the lumbar spine: presentation and management. *Int Orthop.* 2012;36(2):439-44.
92. Love C, Marwin SE, Tomas MB, Krauss ES, Tronco GG, Bhargava KK, Nichols KJ, Palestro CJ. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med.* 2004;45(11):1864-71.
93. Sertic M, Parkes L, Mattiassi S, Pritzker K, Gardam M, Murphy K. The Efficacy of Computed Tomography-Guided Percutaneous Spine Biopsies in Determining a Causative Organism in Cases of Suspected Infection: A Systematic Review. *Can Assoc Radiol J.* 2019;70(1):96-103.
94. Klement MR, Siddiqi A, Rock JM, Chen AF, Bolognesi MP, Seyler TM. Positive Blood Cultures in Periprosthetic Joint Infection Decrease Rate of Treatment Success. *J Arthroplasty.* 2018;33(1):200-4 e1.
95. Kuo FC, Goswami K, Klement MR, Shohat N, Parvizi J. Positive Blood Cultures Decrease the Treatment Success in Acute Hematogenous Periprosthetic Joint Infection Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention. *J Arthroplasty.* 2019;34(12):3030-4 e1.
96. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, Mandrekar JN, Patel R. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol.* 2017;55(1):234-43.
97. Sampedro MF, Huddleston PM, Piper KE, Karau MJ, Dekutoski MB, Yaszemski MJ, Currier BL, Mandrekar JN, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Patel R. A biofilm approach to detect bacteria on removed spinal implants. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(12):1218-24.
98. Portillo ME, Salvado M, Alier A, Martinez S, Sorli L, Horcajada JP, Puig L. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect.* 2014;69(1):35-41.
99. Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2003(414):69-88.
100. 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;35(10):923-34.
101. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, Patel R. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):628-31.
102. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Tohtz S, Perka C. Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *J Orthop Res.* 2013;31(12):2021-4.
103. Janz V, Wassilew GI, Kribus M, Trampuz A, Perka C. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135(10):1453-7.
104. Portillo ME, Salvado M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, Martinez S, Perez-Prieto D, Horcajada JP, Puig-Verdie L. Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 2015;53(5):1622-7.

105. 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;37(5):931-6.
106. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Fernandez Sampedro M, Patel R. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J Clin Microbiol*. 2009;47(6):1878-84.
107. Song Z, Borgwardt L, Hoiby N, Wu H, Sorensen TS, Borgwardt A. Prosthesis infections after orthopedic joint replacement: the possible role of bacterial biofilms. *Orthop Rev (Pavia)*. 2013;5(2):65-71.
108. Bori G, McNally MA, Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? *Biomed Res Int*. 2018;2018:1412701.
109. Sullivan BT, Abousamra O, Puvanesarajah V, Jain A, Hadad MJ, Milstone AM, Sponseller PD. Deep Infections After Pediatric Spinal Arthrodesis: Differences Exist with Idiopathic, Neuromuscular, or Genetic and Syndromic Cause of Deformity. *J Bone Joint Surg Am*. 2019;101(24):2219-25.
110. Abdul-Jabbar A, Berven SH, Hu SS, Chou D, Mummaneni PV, Takemoto S, Ames C, Deviren V, Tay B, Weinstein P, Burch S, Liu C. Surgical site infections in spine surgery: identification of microbiologic and surgical characteristics in 239 cases. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(22):E1425-31.
111. Floccari LV, Milbrandt TA. Surgical Site Infections After Pediatric Spine Surgery. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(2):387-94.
112. Theiss SM, Lonstein JE, Winter RB. Wound infections in reconstructive spine surgery. *Orthop Clin North Am*. 1996;27(1):105-10.
113. Muschik M, Luck W, Schlenzka D. Implant removal for late-developing infection after instrumented posterior spinal fusion for scoliosis: reinstrumentation reduces loss of correction. A retrospective analysis of 45 cases. *Eur Spine J*. 2004;13(7):645-51.
114. Rehtine GR, Bono PL, Cahill D, Bolesta MJ, Chrin AM. Postoperative wound infection after instrumentation of thoracic and lumbar fractures. *J Orthop Trauma*. 2001;15(8):566-9.
115. Renz N, Rakow A, Muller M, Perka C, Trampuz A. Long-term antimicrobial suppression prevents treatment failure of streptococcal periprosthetic joint infection. *J Infect*. 2019;79(3):236-44.
116. Gellert M, Hardt S, Koder K, Renz N, Perka C, Trampuz A. Biofilm-active antibiotic treatment improves the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105904.
117. Mok JM, Guillaume TJ, Talu U, Berven SH, Deviren V, Kroeber M, Bradford DS, Hu SS. Clinical outcome of deep wound infection after instrumented posterior spinal fusion: a matched cohort analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(6):578-83.
118. Nunez-Pereira S, Pellise F, Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Bago J, Villanueva C, Caceres E. Implant survival after deep infection of an instrumented spinal fusion. *Bone Joint J*. 2013;95-B(8):1121-6.
119. Watt JP, Dunn RN. The Use of Vacuum Dressings for Dead Space Management in Deep Surgical Site Infections Allows Implant and Bone Graft Retention. *Global Spine J*. 2017;7(8):756-61.
120. Deyo RA, Mirza SK. Trends and variations in the use of spine surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443:139-46.
121. Pannell WC, Savin DD, Scott TP, Wang JC, Daubs MD. Trends in the surgical treatment of lumbar spine disease in the United States. *Spine J*. 2015;15(8):1719-27.
122. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int*. 2013;2013:804391.
123. Rajaei SS, Kanim LE, Bae HW. National trends in revision spinal fusion in the USA: patient characteristics and complications. *Bone Joint J*. 2014;96-B(6):807-16.
124. Hedequist D, Haugen A, Hresko T, Emans J. Failure of attempted implant retention in spinal deformity delayed surgical site infections. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009;34(1):60-4.
125. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):845-50.

126. Ramo BA, Roberts DW, Tuason D, McClung A, Paraison LE, Moore HGt, Sucato DJ. Surgical site infections after posterior spinal fusion for neuromuscular scoliosis: a thirty-year experience at a single institution. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(24):2038-48.
127. Aydinli U, Karaeminogullari O, Tiskaya K. Postoperative deep wound infection in instrumented spinal surgery. *Acta Orthop Belg.* 1999;65(2):182-7.
128. Ahmed R, Greenlee JD, Traynelis VC. Preservation of spinal instrumentation after development of postoperative bacterial infections in patients undergoing spinal arthrodesis. *J Spinal Disord Tech.* 2012;25(6):299-302.
129. Bose B. Delayed infection after instrumented spine surgery: case reports and review of the literature. *Spine J.* 2003;3(5):394-9.
130. Hahn F, Zbinden R, Min K. Late implant infections caused by *Propionibacterium acnes* in scoliosis surgery. *Eur Spine J.* 2005;14(8):783-8.
131. 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;279(19):1537-41.
132. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, Sherertz R, Hachem R. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(5):1656-60.
133. Coraca-Huber DC, Fille M, Hausdorfer J, Pfaller K, Nogler M. Evaluation of MBEC-HTP biofilm model for studies of implant associated infections. *J Orthop Res.* 2012;30(7):1176-80.
134. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Wu KY, Lin YC, Zhang CC, Weng TC, Yu WL, Chiu YH, Toh HS, Chiang SR, Su BA, Ko WC, Chuang YC. In vitro efficacies and resistance profiles of rifampin-based combination regimens for biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(11):5717-20.
135. Molina-Manso D, del Prado G, Ortiz-Perez A, Manrubia-Cobo M, Gomez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, Esteban J. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(6):521-3.
136. Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, Palomino J, Euba G, Riera M, Sanchez-Somolinos M, Benito N, Fernandez-Sampedro M, Sorli L, Guio L, Iribarren JA, Baraia-Etxaburu JM, Ramos A, Bahamonde A, Flores-Sanchez X, Corona PS, Ariza J, Infection RGftSoP. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(11):O911-9.
137. Herrmann G, Yang L, Wu H, Song Z, Wang H, Hoiby N, Ulrich M, Molin S, Riethmuller J, Doring G. Colistin-tobramycin combinations are superior to monotherapy concerning the killing of biofilm *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis.* 2010;202(10):1585-92.
138. Schuster JM, Rehtine G, Norvell DC, Dettori JR. The influence of perioperative risk factors and therapeutic interventions on infection rates after spine surgery: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(9 Suppl):S125-37.
139. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, M JR, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285-92.
140. Bala S, Khanna R, Dadhwal M, Prabakaran SR, Shivaji S, Cullum J, Lal R. Reclassification of *Amycolatopsis mediterranei* DSM 46095 as *Amycolatopsis rifamycinica* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004;54(Pt 4):1145-9.
141. Tolson AH, Wang H. Regulation of drug-metabolizing enzymes by xenobiotic receptors: PXR and CAR. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(13):1238-49.
142. Halilbasic E, Claudel T, Trauner M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond. *J Hepatol.* 2013;58(1):155-68.

143. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother.* 1994;33(5):959-67.
144. Karczewski D, Pumberger M, Muller M, Andronic O, Perka C, Winkler T. Implications for diagnosis and treatment of peri-spinal implant infections from experiences in periprosthetic joint infections-a literature comparison and review. *J Spine Surg.* 2020;6(4):800-13.
145. John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, Trampuz A. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):2719-24.
146. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis.* 1990;162(1):96-102.
147. Trampuz A, Murphy CK, Rothstein DM, Widmer AF, Landmann R, Zimmerli W. Efficacy of a novel rifamycin derivative, ABI-0043, against *Staphylococcus aureus* in an experimental model of foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(7):2540-5.
148. Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A. Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1142-8.
149. Greimel F, Scheuerer C, Gessner A, Simon M, Kalteis T, Grifka J, Benditz A, Springorum HR, Schaumburger J. Efficacy of antibiotic treatment of implant-associated *Staphylococcus aureus* infections with moxifloxacin, flucloxacillin, rifampin, and combination therapy: an animal study. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1729-36.
150. Berdal JE, Skramm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjornholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(10):843-5.
151. Wouthuyzen-Bakker M, Tornero E, Morata L, Nannan Panday PV, Jutte PC, Bori G, Kampinga GA, Soriano A. Moxifloxacin plus rifampin as an alternative for levofloxacin plus rifampin in the treatment of a prosthetic joint infection with *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(1):38-42.
152. Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loiez C, Beltrand E, Migaud H, Senneville E. Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levofloxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(8):1675-82.
153. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, Pigrau C, Benito N, Falgueras L, Palomino J, Del Toro MD, Jover-Saenz A, Iribarren JA, Sanchez-Somolinos M, Ramos A, Fernandez-Sampedro M, Riera M, Baraia-Etxaburu JM, Ariza J, Prosthetic Joint Infection Group of the Spanish Network for Research in Infectious Diseases R. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(3):310-6.
154. Leijtens B, Elbers JBW, Sturm PD, Kullberg BJ, Schreurs BW. Clindamycin-rifampin combination therapy for staphylococcal periprosthetic joint infections: a retrospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):321.
155. Tornero E, Soriano A. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention-authors' response. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(12):3627.
156. Renz N. TA. Periprothetische Infektionen aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthopädie & Rheuma.* 2015((18):20–8):(18):20–8.
157. Lüthy J, Trampuz A, Tyndall A, Vogt T. [Spondylodiscitis without fever: a diagnostic challenge]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008;133(34-35):1725-9.
158. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;39(1):10-7.
159. Glaudemans AW, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection. *Eur Cell Mater.* 2013;25:61-77.

160. Mirovsky Y, Floman Y, Smorgick Y, Ashkenazi E, Anekstein Y, Millgram MA, Giladi M. Management of deep wound infection after posterior lumbar interbody fusion with cages. *J Spinal Disord Tech.* 2007;20(2):127-31.
161. 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;357(7):654-63.
162. Schafer 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;47(11):1403-9.
163. Bogut A, Niedzwiadek J, Koziol-Montewka M, Strzelec-Nowak D, Blacha J, Mazurkiewicz T, Macias J, Marczynski W. Sonication as a diagnostic approach used to investigate the infectious etiology of prosthetic hip joint loosening. *Pol J Microbiol.* 2014;63(3):299-306.
164. Shen H, Tang J, Wang Q, Jiang Y, Zhang X. Sonication of explanted prosthesis combined with incubation in BD bactec bottles for pathogen-based diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):777-81.
165. Burger J, Akgun D, Strube P, Putzier M, Pumberger M. Sonication of removed implants improves microbiological diagnosis of postoperative spinal infections. *Eur Spine J.* 2019;28(4):768-74.
166. Muhlhofer HM, Gollwitzer H, Lenze F, Feihl S, Pohlig F, von Eisenhart-Rothe R, Schauwecker J. [Periprosthetic infections of the hip joint : Clinical approach]. *Orthopade.* 2015;44(5):357-65.
167. Perka C, Haas N. [Periprosthetic infection]. *Chirurg.* 2011;82(3):218-26.
168. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R. Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(14):257-64.

10. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Karolin Fulde (geb. Köder), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Klinische Charakteristika und Einfluss einer Biofilm – aktiven antimikrobiellen Therapie auf das Outcome implantatassoziiertes Infektionen der Wirbelsäule - Eine retrospektive Studie von 104 Patienten zwischen 2005 – 2014“

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/innen 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

11. Anteilserklärung

Karolin Fulde (geb. Köder) hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

- Köder, K., S. Hardt, M.S. Gellert, J. Haupenthal, N. Renz, M. Putzier, C. Perka, and A. Trampuz, "Outcome of spinal implant-associated infections treated with or without biofilm-active antibiotics: results from a 10-year cohort study.", veröffentlicht im *Infection*, 2020. 48(4): p. 559-568.

Ich war als geteilte Erstautorin maßgeblich an der Problem - und Themenfindung, der Primär - Datenerhebung, der Literaturrecherche zum Thema sowie an der Auswertung und Diskussion der statistisch erhobenen Ergebnisse der Publikation beteiligt.

- Gellert, M., S. Hardt, K. Köder, N. Renz, C. Perka, and A. Trampuz, „Biofilm-active antibiotic treatment improves the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort study“, veröffentlicht im *International Journal Antimicrobial Agents*, 2020. **55**(4): p. 105904.

Ich war als Koautorin an der Literaturrecherche zum Thema beteiligt, setzte mich mit den Ergebnissen der statistischen Analyse auseinander und äußerte Änderungsvorschläge bis zur Veröffentlichung des Artikels.

12. Lebenslauf

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

13. Publikationsliste

Titel der Publikation: Outcome of spinal implant-associated infections treated with or without biofilm-active antibiotics: results from a 10-year cohort study

Autoren: Köder, K., S. Hardt, M.S. Gellert, J. Haupenthal, N. Renz, M. Putzier, C. Perka, und A. Trampuz

Journal: Infection, Impact Faktor: 2,927 (2018)

Veröffentlichung: Mai 2020

Titel der Publikation: Biofilm-active antibiotic treatment improves the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort study

Autoren: Gellert, M., S. Hardt, K. Köder, N. Renz, C. Perka, und A. Trampuz

Journal: International Journal Antimicrobial Agents, Impact Faktor: 4,253 (2017)

Veröffentlichung: Januar 2020

14. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt all denjenigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. med. Andrej Trampuz, dem Oberarzt und Leiter der Abteilung der septischen Chirurgie des Zentrums für muskuloskeletale Chirurgie der Charité in Berlin, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit unter seiner Leitung zu verwirklichen. Ich profitierte vor allem von seiner wissenschaftlichen Betreuung und dem stetigen Optimismus zur Fertigstellung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Hardt, Oberarzt und Sektionsleiter für Hüftendoprothetik und Hüftchirurgie des Zentrums für muskuloskeletale Chirurgie der Charité Berlin, der mir über den langen Zeitraum stets bei Fragen zur Seite stand und ohne dessen Hilfe sich die Veröffentlichung gewiss noch weitere Jahre hingezogen hätte. Mein Dank gilt ihm an dieser Stelle auch für die mühevollen Arbeit des wiederholten Korrekturlesens.

Dank gilt des Weiteren Leticia Puerta, die mich bei der Erstellung der Abbildungen erheblich unterstützt hat.

Bei meinen Eltern, meinem Bruder und meinen Großeltern bedanke ich mich für die uneingeschränkte, stets liebevolle Unterstützung. Auf euren Rückhalt und die kontinuierliche Unterstützung kann ich stets zählen.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Mann Felix. Ohne seine ständige Ermutigung hätte ich diese Arbeit nicht in dieser Form fertigstellen können. Ich danke ihm für seine Hartnäckigkeit und Motivationsfähigkeit, mit der er maßgeblich zum jetzigen Ergebnis beigetragen hat.

Abschließend widme ich diese Arbeit unserem Sohn Fidel, der unser Leben seit nunmehr neun Wochen komplett auf den Kopf stellt und dessen Lächeln mich stets zum Vollenden der Arbeit motivieren konnte.