

Aus dem Bereich Orthopädie

Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Seltene Krankheitserreger nach periprothetischen Hüft- und
Kniegelenkinfektionen -
müssen wir die übliche Antibiotikatherapie anpassen?**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

vorgelegt von: Christoph Werner Grzega

geb. am: 08.10.1984 in Saarbrücken

Meine Eltern, Lucia und Luca

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
ZUSAMMENFASSUNG	VI
ABSTRACT	VIII
1. EINLEITUNG	1
1.1. DIAGNOSTIK - ALLGEMEIN	1
1.2. BILDGEBUNG	2
1.2.1. KONVENTIONELLES RÖNTGEN	2
1.2.2. SONOGRAPHIE	2
1.2.3. COMPUTERTOMOGRAPHIE (CT) UND MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (MRT)	2
1.2.4. 3-PHASEN-SKELETTSZINTIGRAFIE	2
1.2.5. LEUKOZYTENZINTIGRAFIE (99mTc-ANTI-GRANULOZYTEN-ANTIKÖRPER) UND PET-CT	3
1.3. LABORUNTERSUCHUNGEN	3
1.3.1. ENTZÜNDUNGSPARAMETER	3
1.3.2. GELENKPUNKTION, LEUKOZYTENZELLZAHL UND PROZENTUALER ANTEIL POLYMORPHKERNIGER GRANULOZYTEN (PMN %) IN DER SYNOVIALFLÜSSIGKEIT	3
1.4. MIKROBIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG	4
1.4.1. PRÄOPERATIVE PROBEN	4
1.4.2. INTRAOPERATIVE GEWEBEPROBE	4
1.4.3. POLYMERASE-KETTENREAKTION (PCR)	4
1.4.4. HISTOPATHOLOGIE	5
1.5. KEIMSPEKTRUM	5
1.6. ZIEL DER ARBEIT	7
2. MATERIAL-METHODIK	8
2.1. DEFINITION DER PERIPROTHETISCHEN INFEKTION	8
2.1.1. MSIS-KRITERIEN	8
2.1.2. KLASSIFIKATION NACH KRENN UND MORAWIETZ [48]	9
2.2. CHIRURGISCHES MANAGEMENT	10
2.3. MIKROBIOLOGISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE DIAGNOSTIK	12
2.4. DEFINITION VON „SELTENEN“ MIKROORGANISMEN	13

3. ERGEBNISSE	14
4. DISKUSSION	27
4.1. ÄTIOLOGIE SELTENER KEIME	29
4.2. THERAPIE SELTENER KEIME	31
4.2.1. ANTIBAKTERIELLE THERAPIE	31
4.2.2. ANTIMYKOTISCHE THERAPIE	32
4.3. PERSPEKTIVE	34
4.4. LIMITATIONEN	34
4.5. SCHLUSSFOLGERUNGEN	35
5. LITERATURVERZEICHNIS	36
6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	46
7. TABELLENVERZEICHNIS	47
8. DANKSAGUNG	48
9. PUBLIKATION	49
10. LEBENSLAUF	50

Abkürzungsverzeichnis

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AORI	Anderson Orthopaedic Research Institute
CRP	C-Reaktives Protein
DAIR	Debridement, Antibiotics, Irrigation, Retention of prosthesis
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
et al.	und andere (Latein:“ et alli”)
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
Ggf.	Gegebenenfalls
ICM	International Consensus Meeting
IDSA	Infectious Diseases Society of America
KHK	koronare Herzkrankheit
MiQs	mikrobiologisch-infektiologische Qualitätsstandards
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
N	Anzahl
NGS	Next Generation Sequencing
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCR	polymerase chain reaction
PCT	Procalcitonin
PMN %	prozentualer Anteil polymorpher Granulozyten
PPI	periprothetische Infektion
sp; spp	Species
Staph.	Staphylokokkus
THA	total hip arthroplasty
TKA	total knee arthroplasty
TVT	tiefe Venenthrombose
WBC	white blood count

Zusammenfassung

Einleitung

Die Inzidenz seltener Krankheitserreger bei periprothetischen Infektionen des Hüft- und Kniegelenkes und ihrer Antibiotikaresistenzprofile sind unklar. Zahlreiche Studien in der Literatur beschäftigen sich in erster Linie mit der Diagnostik und Therapie der periprothetischen Infektion mit den häufig vorkommenden Keimen. Hier dominiert die Gattung der Staphylokokken (Staph. aureus, Staph. epidermidis), gefolgt von Streptokokken, gramnegativen Stäbchen, Enterokokken und Mischinfektionen.

Das Ziel dieser Arbeit war es daher, die Definition und Inzidenz sowie die Therapie bei periprothetischen Infektionen mit „selten“ vorkommenden Keimen zu analysieren.

Material – Methodik

Zunächst wurde eine Definition für „seltene“ Erreger in der periprothetischen Infektiologie festgelegt und anhand dieser Definition wurden 165 periprothetische Hüft- und Kniegelenkinfektionen retrospektiv hinsichtlich verschiedener Parameter (Alter, Geschlecht, operatives Verfahren, Komorbiditäten, Vorkommen mikrobiologischer Organismen) ausgewertet. Darüber hinaus wurden die Resistenzprofile der „seltenen“ Mikroorganismen analysiert.

Ergebnisse

Die Gesamtinzidenz seltener Organismen betrug 9,7%. Hierunter wurden *Veilonella* sp., *Pasteurella* sp., *Pantoea* sp., *Citrobacter koseri*, *Serratia marcescens*, *Parvimonas micra*, *Clostridium difficile*, *Fingoldia magna*, *Morganella morganii* und Pilzinfektionen identifiziert und als selten definiert. Die Analyse der Resistenzprofile der identifizierten Bakterien zeigte, dass keine Resistenzen gegen Piperacillin / Tazobactam, Carbapeneme, Fluorchinolone und Gentamicin beobachtet werden konnten. In Einzelfällen wurden einige Resistenzen gegen Ampicillin, Ampicillin / Sulbactam und Cefuroxim beobachtet.

Diskussion

Die vorliegende Studie zeigt, dass Verbesserungen in der mikrobiologischen Diagnostik zu einem zunehmenden Nachweis seltener Krankheitserreger bei periprothetischen

Gelenkinfektionen geführt haben. Nicht jeder Orthopäde ist mit der Behandlung dieser Organismen vertraut, sodass eine enge Zusammenarbeit mit Mikrobiologen bezüglich der systemischen Antibiotikatherapie empfohlen wird.

Diese Arbeit versucht eine erste Definition für seltene Mikroorganismen bei periprothetischen Infektionen zu formulieren wohlwissend, dass diese dynamisch und durch zukünftige Studien ausgebaut werden sollte.

Abstract

Introduction

The incidence of rare pathogens in periprosthetic infections of the hip and knee joints and their antibiotic resistance profiles are unclear. Numerous studies in the literature primarily deal with the diagnosis and treatment of periprosthetic infections with common germs. The staphylococci genus (*S. aureus*, *S. epidermidis*) dominates here, followed by streptococci, gram-negative rods, enterococci and mixed infections. The aim of this work was therefore to analyze the definition and incidence as well as the therapy for periprosthetic infections with “rarely” occurring germs.

Material – Methods

First, a definition for “rare” pathogens in periprosthetic infectious diseases was established and, using this definition, 165 periprosthetic hip and knee joint infections were retrospectively evaluated with regard to various parameters (age, gender, surgical procedure, comorbidities, presence of microbiological organisms). In addition, the resistance profiles of the “rare” microorganisms were analyzed.

Results

The total incidence of rare organisms was 9.7%. *Veilonella* sp., *Pasteurella* sp., *Pantoea* sp., *Citrobacter koseri*, *Serratia marcescens*, *Parvimonas micra*, *Clostridium difficile*, *Finnegoldia magna*, *Morganella morganii* and fungal infections were defined to be rare. The analysis of the resistance profiles of the identified bacteria showed that no resistances could be observed against piperacillin/tazobactam, carbapenemes, fluorquinolones and gentamicin. Some resistances against ampicillin, ampicillin/sulbactam, and cefuroxime were seen in single cases.

Discussion

The present study demonstrates that improvements in the microbiological diagnostics have led to an increasing detection of rare pathogen organisms at the site of periprosthetic joint infections. Since not every orthopedic surgeon is familiar with the treatment of these organisms, a close consultation with microbiologists regarding the systemic antibiotic therapy is recommended. This study attempts to formulate a first definition for rare microorganisms in periprosthetic infections, well acknowledging that this should be dynamic and expanded through future studies.

1. Einleitung

Periprothetische Infektionen (PPI) des Hüft- und Kniegelenkes sind seltene, aber dafür gefürchtete und schwerwiegende Komplikationen. Sie treten mit einer Inzidenz von 1-2% auf [100]. In Abhängigkeit des Alters des Patienten, des Keimspektrums und dessen Resistenzlage, der Dauer der Beschwerden sowie der Begleiterkrankungen des Betroffenen können prolongierte Heilungsverläufe mit längeren Hospitalisations- und Rehabilitationszeiten entstehen. Dies stellt eine außerordentliche körperliche und psychische Belastung für den Patienten, die Angehörigen aber auch das behandelnde Team dar. Zudem entsteht eine enorme sozioökonomische Belastung des Gesundheitssystems [53, 15].

Periprothetische Infektionen werden je nach zeitlichem Auftreten in Früh-, Low-Grade- und Spätinfektionen unterteilt. In der Literatur herrscht keine Einigkeit über den genauen Zeitraum der jeweiligen Definition (je nach Autor variiert z.B. der Zeitraum der Frühinfektion zwischen der 4. und 12. postoperativen Woche) [91]. Es steht dennoch fest, dass Frühinfektionen prothesenerhaltend behandelt werden können, während Low-Grade- und Spätinfektionen der Explantation der befallenen Endoprothese bedürfen, um eine Infektsanierung zu erreichen [108].

1.1. Diagnostik - allgemein

Zu Beginn der Diagnostik einer periprothetischen Gelenkinfektion steht die gründliche Anamnese. Es folgt eine ausführliche körperliche Untersuchung mit Identifikation von klinischen Infektparametern wie Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Funktionseinschränkung des betroffenen Gelenkes. Die frühe hochvirulente periprothetische Infektion lässt sich meist in Kombination aus klinischen, laborchemischen und aufgrund des guten mikrobiologischen Anzuchtvermögens der hochvirulenten Bakterien valide identifizieren. Die Diagnostik eines Spät- oder auch Low-Grade-Infektes stellt sich weitaus schwieriger dar. Niedrig virulente Keime oder Keime in einem niedrigeren metabolischen Zustand mit entsprechend langsamerem Teilungsverhalten führen meist zu einer geringen, chronischen- oder sogar ausbleibenden klinischen Symptomatik [97, 83, 74, 55]. Hier müssen weitere diagnostische Methoden zur Hilfe gezogen werden, um einen PPI nachzuweisen.

1.2. Bildgebung

1.2.1. Konventionelles Röntgen

Eine konventionelle Röntgenaufnahme, bestenfalls serielle Röntgenaufnahmen, zum besseren Vergleich des betroffenen Gelenkes in 2 Ebenen kann Lysesäume, Migration der Prothese, Abrieb, Osteolysen und Frakturen aufzeigen.

1.2.2. Sonographie

Mit Hilfe der Sonographie können Abszessformationen und deren Ausbreitung schnell nachgewiesen werden [101, 104]. Sie kann ebenfalls zur Steuerung einer Gelenkpunktion herangezogen werden.

1.2.3. Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei unklarem nativradiologischem und/oder sonographischem Befund wird die erweiterte radiologische Schnittbilddiagnostik mittels Computertomographie (CT) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) herangezogen. Damit lassen sich beispielsweise Flüssigkeitsansammlungen, Abszessformationen oder Fistelgänge identifizieren. Diese Informationen sind wichtig zur Planung der operativen Sanierung. Die erhöhte Sensitivität dieser Methoden bietet den Vorteil einer feinmorphologischen Diagnostik [20, 91].

1.2.4. 3-Phasen-Skelettszintigrafie

Die 3-Phasen-Skelettszintigrafie dient als nuklearmedizinisches Verfahren zur Ausschlussdiagnostik einer gelockerten Prothese. Dieses Verfahren hat seine höchste Aussagekraft, wenn die Untersuchung frühestens 12 Monate postoperativ durchgeführt wird. Eine Mehranreicherung zu einem früheren Zeitpunkt würde nur einen gesteigerten Knochenumbau belegen [80]. Ein negativer Befund der Skelettszintigrafie kann auf Grund seiner hohen Sensitivität ein infektiöses Geschehen weitestgehend ausschließen [66].

1.2.5. Leukozytenszintigrafie (99mTc-Anti-Granulozyten-Antikörper) und PET-CT

Des Weiteren steht die Testung mittels Leukozytenszintigrafie (99mTc-Anti-Granulozyten-Antikörper) (Sensitivität 77–100%; Spezifität 73–90%) [69] und die PET (18-FDG)/PET-CT (Positronenemissionstomografie mit 18F-Fluordesoxyglukose als Marker) zur Verfügung, welche auf Grund geringer Verfügbarkeit und hoher Kosten selten zum Einsatz kommt [42].

1.3. Laboruntersuchungen

1.3.1. Entzündungsparameter

Die Serum- und Blutbilddiagnostik gehören zur Basisdiagnostik bei Verdacht auf eine PPI. Des Weiteren dient es bei Infektnachweis als Ausgangspunkt für weitere Verlaufskontrollen. Die Bestimmung des C-Reaktiven Proteins (CRP) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) werden entsprechend der Kriterien der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) empfohlen. Eine Erhöhung dieser Parameter weist lediglich auf das mögliche Vorliegen einer periprothetische Infektion hin, da diese keine ausreichende Sensitivität und/oder Spezifität besitzen. Sie können darüber hinaus besonders bei Low-Grade-Infekten im Normbereich liegen [65, 40, 99, 34]. Ein erhöhtes CRP und eine erhöhte BSG, 6 Wochen postoperativ, können ebenfalls auf das Vorliegen einer PPI hindeuten [12, 4, 85]. Bei Anzeichen eines septischen Geschehens bzw. Bakteriämie sollten zudem Blutkulturen angelegt und der laborchemische Parameter Procalcitonin (PCT) bestimmt werden.

1.3.2. Gelenkpunktion, Leukozytenzellzahl und prozentualer Anteil polymorphkerniger Granulozyten (PMN %) in der Synovialflüssigkeit

Mittels zytologischer Untersuchung der Synovialflüssigkeit durch die sterile Gelenkspiration (ohne Lokalanästhetikum (da bakteriostatisch) und zuvor begonnener antibiotischer Therapie) kann die Leukozytenzellzahl und der prozentuale Anteil polymorphkerniger Granulozyten im aspirierten Gewebe bestimmt werden. Diese Parameter dienen ebenfalls nur hinweisend auf einen PPI. Es ist erschwerend, da kein einheitlicher Schwellenwert zur Differenzierung von septischen zu aseptischen Beschwerden definiert ist [106]. Hier werden, ähnlich zur Definition von periprothetischen Infektionen, von verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedliche Schwellenwerte empfohlen.

1.4. Mikrobiologische Untersuchung

1.4.1. Präoperative Proben

Die mikroskopische Analyse der präoperativ, durch Gelenkpunktion gewonnenen Synovialflüssigkeit und Anlage einer bakteriellen Kultur stellt den Goldstandard der initialen Infektdiagnostik dar. Dieses diagnostische Vorgehen bietet sich auf Grund hoher Aussagekraft (Sensitivität >90%) und niedrigen Kosten an [87, 28]. Um diese hohe Aussagekraft zu gewährleisten, ist eine verlängerte Kultivierungszeit von 14 Tagen empfohlen. In dieser Zeit kommt es zu keinem signifikanten Kontaminationsanstieg und niedrig virulente Keime können besser nachgewiesen werden [3, 29, 83]. Zum Ausschluss einer Kontamination sollte die Zellzahl in der Synovialflüssigkeit bestimmt werden. Die Interpretation der Befunde bei völlig normaler Zellzahl und positiver mikrobiologischer Kultur ist zusätzlich erschwerend. Bei erfolglosen Punktionen, Punctio sicca, muss zudem bedacht werden, dass sich die Anzahl der falsch positiven Kulturen ebenfalls erhöht. Ali et al. beschreiben hier einen Anstieg von 7 auf 16 % [3].

1.4.2. Intraoperative Gewebeprobe

Die intraoperativ gewonnenen Gewebeproben sind für die suffiziente Behandlung einer PPI unerlässlich. Hier wird eine Probenanzahl von mindestens 5 Gewebeproben aus repräsentativen Geweben unterschiedlicher Lokalisation empfohlen [55].

1.4.3. Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Die Polymerase Kettenreaktion ist eine Methode zur Amplifikation spezifischer DNA-Abschnitte. Die Ermittlung des mikrobiellen Genoms wird mittels 16S-rRNA für Bakterien und 18s-rRNA für Pilze durchgeführt. Diese Methode ermöglicht auch unter vorangegangener Antibiotikatherapie oder bei Low-Grade-Infektion einen positiven Keimbefund [50]. Die Limitationen dieser diagnostischen Methode sind zum einen, dass sich nur ein Organismus zur gleichen Zeit identifizieren lässt [30, 64] und eine Fehleranfälligkeit für DNA-Verunreinigungen beobachtet wurde. Des Weiteren weist dieses kostenintensive diagnostische Instrument eine Sensitivität um 70% und eine Spezifität um 90% auf [60, 94, 25, 62].

1.4.4. Histopathologie

Die histologische Aufarbeitung von intraoperativ entnommenen Gewebeproben trägt wesentlich zur Diagnostik von PPI bei. Die Klassifikation nach Krenn und Morawietz unterscheidet 4 Typen [49] und erlaubt auf histopathologischer Ebene Aussagen zur Ursache einer PPI. Insbesondere bei negativen mikrobiologischen Befunden mit jedoch klinischem Verdacht auf eine PPI dient die histopathologische Untersuchung wesentlich zur Entscheidungsfindung bei.

1.5. Keimspektrum

Die genaue Epidemiologie sowie die mikrobiologischen Profile der Mikroorganismen wurden bisher im Rahmen vieler Kohortenstudien [76, 67, 13, 22] oder anhand von Daten aus nationalen Endoprothesenregistern [35, 36, 37] ausführlich untersucht.

Die häufigsten nachgewiesenen Erreger sind Staphylokokken (Staph.), insbesondere koagulasenegative Staphylokokken (Staph. epidermidis) gefolgt von Staph. aureus [76, 67, 13, 35, 36, 22, 37]. Streptokokken, Enterokokken, Corynebakterien sowie Bazillen stellen weitere Vertreter des grampositiven Spektrums dar. Gramnegative Erreger werden deutlich seltener bei periprothetischen Infektionen nachgewiesen. Enterobacteriaceae mit Escheria coli, Klebsiellen, Enterobacter aber auch Pseudomonaden werden hier am häufigsten identifiziert [76, 67, 13, 35, 36, 22, 37]. Dennoch gilt zu bedenken, dass geographische Unterschiede hinsichtlich der Keimspektren bestehen [100].

Abgesehen von diesen häufig identifizierten Erregern, welche bereits gut untersucht sind und deren Vorkommen in der Literatur mehrfach beschrieben ist, existieren weitere Mikroorganismen, welche zu PPI führen können, deren Identifikation jedoch deutlich seltener und weniger detailliert beschrieben wurde. Diese Keime werden in einigen Studien häufig unter dem Begriff „andere“ Mikroorganismen zusammengefasst [76, 67, 22]. Genauere Informationen zu diesen „anderen“ Mikroorganismen sind derzeit entweder aus einzelnen Fallberichten [61] oder kleineren Kollektiven [107, 21, 32, 38, 56, 88, 77] zu entnehmen, obwohl ihre genaue Identifizierung und die Bewertung ihrer Resistenzprofile nicht von untergeordneter Bedeutung sind.

Neben der Keimidentifizierung sind zur erfolgreichen Therapie einer Infektion die Kenntnisse über die Resistenzlage des jeweiligen pathogenen Keimes eine unabdingbare Voraussetzung.

Bei periprothetischen Infektionen zeigt sich anhand zahlreicher Studien, dass es in Abhängigkeit des betroffenen Gelenkes, des Zeitpunktes der Infektmanifestation sowie der jeweiligen Resistenzlage, teilweise große Diskrepanzen hinsichtlich der Infekteradikation gibt. Walls et al. zeigten auf, dass lediglich 20% der MRSA-Frühinfektionen des Hüftgelenkes prothesenerhaltend behandelt werden konnten [102]. Bradbury et al. berichteten über eine prothesenerhaltende Therapie in 16% der Fälle bei periprothetischen MRSA-Frühinfektionen des Kniegelenkes [16]. Salgado et al. evaluierten periprothetische Hüft- und Kniegelenkinfektionen bezüglich der Resistenzlage von Staphylococcus aureus Stämmen (methicillin-sensibel vs. -resistent) [81]. Die Ergebnisse zeigten ein 9,2-fach höheres Risiko für ein Therapieversagen für die MRSA-Gruppe. Zudem wurde ein 5,8-fach höheres Risiko für ein Therapieversagen für das Knie- gegenüber dem Hüftgelenk nachgewiesen. Kurd et al. publizierten über ein 3,7-fach höheres Risiko für eine Infektpersistenz beim Vorliegen von multiresistenten Erregern im Vergleich zu multisensiblen Keimen bei Patienten, die mittels eines zweizeitigen Vorgehens behandelt wurden [52]. Parvizi et al. werteten ein Patientenkollektiv mit Spätinfektionen des Hüft- und Kniegelenkes aus, welche durch multiresistente Staphylokokken verursacht wurden [71]. Lediglich 37% der Fälle konnten lediglich prothesenerhaltend behandelt werden, wobei die Eradikationsrate der Infektionen des Hüftgelenkes bei 75% und die des Kniegelenkes bei 60% lag.

Zu den essenziellen Bestandteilen einer erfolgreichen Behandlung einer PPI gehört neben der Wahl des korrekten chirurgischen Vorgehens, auch der Einsatz der systemischen Antibiotikatherapie. Die systemische Antibiotikatherapie wird allgemein in 2 Formen eingeteilt: die einmalige Single-Shot-Antibiose und der längerfristigen therapeutischen Antibiose.

Die Single-Shot-Antibiose wird als Prophylaxe vor möglichen Infektionen bei verschiedenen aseptischen Eingriffen, wie z.B. der Implantation einer Knie- oder Hüftgelenkendoprothese postoperativ verabreicht. Der positive Effekt der Single-Shot-Antibiose bei aseptischen Eingriffen konnte bei der Auswertung der Daten des norwegischen Endoprothesenregisters beobachtet werden [23].

Die Single-Shot-Antibiose hat bei septischen Eingriffen einen besonderen Stellenwert im Vergleich zu aseptischen Eingriffen. Die Antibiotikatherapie beginnt definitionsgemäß mit der ersten Antibiotikagabe zur Bekämpfung der jeweiligen Gelenkinfektion (falls vorher keine antibiotische Therapie bereits stattgefunden hat). Sie dient ebenfalls zur Vorbeugung von septischen Metastasen sowie zur Behandlung des primären Fokus im Falle von hämatogenen Infektionen. Der korrekten Wahl der Antibiotikasubstanz kommt somit besondere Bedeutung zu. Eine Schwierigkeit bei dieser Wahl stellt die Tatsache dar, dass der pathogene Keim zum

Zeitpunkt der Single-Shot-Antibiose nicht stets bekannt ist. Des Weiteren ist die Einschätzung der Resistenzlage der Erreger innerhalb verschiedener Länder ebenso problematisch. Kernodle et al. zeigten im Rahmen einer Auswertung der Prävalenz in der australischen Population, dass 60% der nachgewiesenen Erreger bei Protheseninfektionen resistent gegen das Single-Shot-Antibiotikum waren und die Resistenzlage der Keime unterschätzt wurde [44]. Malhas et al. demonstrierten ebenfalls die Problematik der Resistenzlage. Die in dieser Studie untersuchten koagulase-negativen Staphylokokken waren in 72% der Fälle gegen Methicillin und in 40% der Fälle gegen Gentamicin resistent [58]. Die internationale multizentrische RESIST-Studie zeigte ebenfalls, dass methicillin-resistente Staphylokokken eine 70-90%ige Wahrscheinlichkeit haben, gegen andere Antibiotika (u.a. Gentamicin) resistent zu sein [82]. Im Bereich der orthopädischen Chirurgie wird in Deutschland meistens ein Vertreter der Cephalosporine der 2. Generation (z.B. Cefuroxim) als Single-Shot-Antibiose verabreicht [46, 8]. Aufgrund zunehmender Kenntnisse über die Resistenzlage von Keimen bei PPI ist allerdings in den letzten Jahren eine Diskussion darüber entstanden, ob nicht sinnvollerweise andere Substanzen im Rahmen der Single-Shot -Antibiose appliziert werden sollten.

1.6. Ziel der Arbeit

Nach unserem Kenntnisstand hat sich bisher noch keine Studie mit der Ermittlung der Inzidenz und Resistenzlage von „seltenen“ Krankheitserregern bei PPI des Hüft- und Kniegelenkes befasst.

Dabei soll die vorliegende Studie folgende Fragestellungen klären:

Wie hoch ist die Inzidenz von „seltenen“ Mikroorganismen bei PPI des Hüft- und Kniegelenkes?

Wie ist die Resistenzlage dieser Erreger?

Muss bei der Wahl der antibiotischen Therapie eine besondere Rücksicht genommen werden?

Wie ist das Outcome der Patienten, die unter solchen seltenen PPI leiden?

2. Material-Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Ausgewertet wurden sämtliche periprothetische Infektionen des Hüft- und Kniegelenkes, die zwischen Januar 2016 und Dezember 2020 im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie des Klinikum Saarbrücken operativ behandelt wurden. Dabei wurden neben den demographischen Daten (Alter, Geschlecht), sowohl das jeweilige operative Vorgehen als auch alle mikrobiologischen und histopathologischen Ergebnisse aus den Patientenakten ermittelt. Sämtliche Informationen wurden aus dem klinikinternen SAP-Programm erhoben.

2.1. Definition der periprothetischen Infektion

In dieser Arbeit wurden die untersuchten PPI des Hüft- und Kniegelenkes anhand der Kriterien der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) definiert [72, 73]. Das Vorhandensein einer PPI wurde anhand der Major-, und Minorkriterien festgelegt. Des Weiteren besteht die Möglichkeit zur Differenzierung zwischen akuter und chronischer periprothetischer Infektion durch festgelegte Schwellenwerte. Zusätzlich erfolgte die Klassifizierung der histopathologischen Untersuchung nach Krenn und Morawietz [48].

2.1.1 MSIS-Kriterien

Major-Kriterien

Zwei positive periprothetische Kulturen oder Flüssigkeitsproben mit phänotypisch identischen Organismen, oder

ein mit dem Gelenk kommunizierender Fistelgang.

Minor-Kriterien

erhöhtes C-Reaktives Protein (CRP) im Serum >10 mg/L

erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) >30 mm/Stunde

prozentual erhöhte polymorphkernige Neutrophile (PMN%) in der Synovialflüssigkeit (akut 89%, chronisch 64-69%)

erhöhte Leukozytenzahl (WBC) >1700/μl (Kniegelenk) und >4200/μl (Hüftgelenk)

Isolierung eines Mikroorganismus in einer Kultur des periprothetischen Gewebes oder der Flüssigkeit

Vorliegen von Eiter im betroffenen Gelenk

positive Histologie von periprothetischem Gewebe ≥ 5 PMN in ≥ 5 high-power fields ($\times 400$); Alternativ: > 5 Granulozyten pro Gesichtsfeld (400-fache Vergrößerung).

Eine PPI liegt vor, wenn eines der Major-Kriterien erfüllt ist oder 4 von 6 der Minor-Kriterien erfüllt sind.

2.1.2. Klassifikation nach Krenn und Morawietz [48]

Typ 1: abriebinduziert; geprägt von Makrophagen und Abriebpartikeln

Typ 2: infektiös; (mindestens 5 high-power-fields mit mindestens je 2 neutrophilen Granulozyten) unterteilt in Low- und High-Grade-Typ

Typ 3: gemischt; Kombination Typ 1 und 2

Typ 4: indifferent; zellarme Kollagenfaser, weder Typ 1 noch Typ 2 entsprechend

2.2. Chirurgisches Management

Zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen einer aseptischen und septischen Prothesenlockerung wurde eine Gelenkpunktion präoperativ durchgeführt. Bei Patienten mit positiven Blutkulturen und somit bestätigter hämatogener Infektion wurde auf eine präoperative Punktion verzichtet. Patienten mit systemischen Sepsiszeichen, die eine sofortige operative Therapie benötigen und erhalten haben, wurden ebenfalls von diesem Vorgehen ausgeschlossen. Patienten mit Fistelgängen stellten eine weitere Ausnahme dar. In diesen Fällen zogen wir es vor, auf die präoperative Gelenkaspiration zu verzichten und intraoperative Gewebeproben aus verschiedenen Lokalisationen direkt zu entnehmen. Bei negativen mikrobiologischen Befunden der Gelenkpunktion, aber weiterhin bestehendem Verdacht auf ein septisches Geschehen anhand der vorliegenden klinischen, laborchemischen und/oder radiologischen Befunde, wurde zusätzlich eine arthroskopische oder offene Biopsie vor der Prothesenrevision durchgeführt.

Das chirurgische Vorgehen war für beide betroffenen Gelenke (Hüfte, Knie) identisch. Sämtliche Patienten, die einen Früh- oder akut hämatogenen Infekt erlitten, wurden zunächst mittels eines DAIR-Verfahrens (Debridement, antibiotischer Therapie, Spülung des Gelenkes, Retention (Erhalt der Prothese)) behandelt. Hierbei wurden sämtliche infizierten, nekrotischen oder ischämischen Gewebeschichten debridiert. Alle austauschbaren Prothesenkomponenten (Knie: Polyethyleninlay; Hüfte: Pfanneninlay, Femurkopf) wurden bei jedem Patienten gewechselt. Eine Jet-Lavage mit mindestens 5 Liter Ringer-Lösung wurde ebenfalls durchgeführt.

Alle Patienten die an einem Spätinfekt erkrankten, sowie Patienten mit einer Infektpersistenz nach zwei erfolglosen DAIR-Operationen wurden einem zweizeitigen Verfahren unterzogen [9]. Bei der ersten Operation wurden alle prothetischen Komponenten einschließlich des Knochenzements entfernt und alle infizierten, nekrotischen oder ischämischen Gewebeschichten debridiert und mittels Jet-Lavage gespült.

Bei PPI der Hüfte war das primäre Ziel immer die Implantation eines antibiotikahaltigen Spacers anzustreben. In diesen Fällen wurde der Spacer intraoperativ mittels kommerziell erhältlicher Gussformen (Stage One™, Fa. Zimmer Biomet, Freiburg im Breisgau, Deutschland) hergestellt. Patienten mit einem präoperativen reduzierten Allgemeinzustand, welche postoperativ die operierte Extremität nicht entlasten konnten, sowie Patienten, die intraoperativ an großen Knochendefekten des proximalen Femurs und/oder Acetabulums litten, sowie Patienten, die einen transfemorale Zugang zur Schaftexplantation benötigten,

wurden aufgrund des potentiell höheren Risikos für mechanische Komplikationen während der Interimsphase (Spacerdislokation oder –fraktur) für eine Resektionsarthroplastik (Girdlestone-Verfahren) als besser geeignet angesehen [5]. In diesen Fällen wurden 2–3 handelsübliche, Gentamicin beladene Ketten (Septopal[®], Fa. Zimmer Biomet, Freiburg im Breisgau, Deutschland) in das Acetabulum und den Femurkanal eingebracht.

Bei PPI des Kniegelenkes wurde die Indikation zur Implantation eines statischen oder artikulierenden Spacers in Abhängigkeit der vorliegenden Knochendefekten nach dem Protokoll des Anderson Orthopaedic Research Institut (AORI) gestellt [24]. Allen Patienten mit Knochendefekten Typ I-IIA nach AORI wurden artikulierende Spacer (Copal Knieformen, Fa. Hereaus, Wehrheim, Deutschland) implantiert. Patienten mit Knochendefekten Typ IIB-III nach AORI wurden mit einem statischen Spacer behandelt. Dieser Spacer wurde individuell entsprechend der jeweiligen Gelenkspaltgeometrie geformt.

Zur intraoperativen Herstellung von Hüft- und Knie-Spacern wurde handelsüblicher, antibiotikabeladener Knochenzement verwendet, der entweder mit Gentamicin oder Gentamicin und Clindamycin (Palacos[®] R + G / Copal[®] G + C, Fa. Hereaus, Wehrheim, Deutschland) beladen war. In Abhängigkeit des jeweils vorzufindenden Erregers in der präoperativen mikrobiologischen Untersuchung und seinem Resistenzprofil wurden in bestimmten Fällen zusätzlich 2 g Vancomycin pro 40 g Knochenzement zur Herstellung eines Spacers beigemischt.

Postoperativ wurde umgehend mit einer systemischen Antibiotikatherapie begonnen. Bei präoperativ bekanntem Erreger erfolgte die Antibiotikatherapie resistenzgerecht. Bei präoperativ unbekanntem Keim wurde diese zunächst als kalkulierte intravenöse Antibiotikatherapie mit 1,5 g Cefuroxim 3-mal pro Tag eingeleitet und im weiteren Verlauf ggf. angepasst. Die Antibiotikatherapie erstreckte sich für alle Patienten über einen Zeitraum von 6 Wochen. Sie wurde in eine 3-4-wöchige intravenöse- und eine 2-3-wöchige orale Antibiotikatherapie unterteilt. Die Patienten, die mit einem statischen Spacer versorgt wurden, erhielten eine immobilisierende Kniegelenksorthese in voller Kniegelenksstreckung bis zur späteren Prothesenreimplantation. Patienten mit einem artikulierenden Spacer durften das Kniegelenk schmerzadaptiert frei bewegen. Sämtliche Patienten (Hüfte und Knie) wurden im Rahmen der Nachbehandlung an 2 Unterarmgehstützen unter konsequenter Entlastung der operierten Extremität mobilisiert. Im Anschluss an die 6-wöchige Antibiotikatherapie nach Spacerimplantation oder durchgeführtem Girdlestone-Verfahren wurde ein antibiotikafreies Intervall von 7-10 Tagen eingehalten. Hier erfolgte die erneute Kontrolle der Serumentzündungsparameter (CRP, Leukozyten). Die Prothesenreimplantation konnte bei

normwertigen Laborergebnissen, reizlosen Narbenverhältnissen sowie vertretbarem Allgemeinzustand für eine erneute Operation geplant werden. Die Art der zu reimplantierenden Prothese wurde in Abhängigkeit des Ausmaßes des Knochenverlustes sowie der vorherrschenden Knochenqualität ausgewählt. Vor der Reimplantation der Prothese erfolgte keine routinemäßige Gelenkpunktion, da die aktuelle Literatur keinen Nutzen für ein solches Vorgehen zeigt [75, 14].

2.3. Mikrobiologische und histopathologische Diagnostik

Intraoperativ wurden Gewebeproben aus mindestens 5 verschiedenen Lokalisationen zusammen mit Gelenkflüssigkeit (falls vorhanden) entnommen und zur mikrobiologischen als auch histopathologischen Untersuchung eingesandt [68]. Alle entnommenen Gewebeproben wurden innerhalb von 30 Minuten an unser mikrobiologisches- bzw. pathologisches Institut weitergeleitet. Bei allen eingesandten Proben wurde routinemäßig eine Gramfärbung durchgeführt.

Bis 2018 wurden alle Proben über einen Zeitraum von 7 Tagen kultiviert. Seit 2019 wurde der Kultivierungszeitraum auf 14 Tage erweitert, da einige Bakterien erst nach längerer Kultivierungsphase nachgewiesen werden können [83].

Die Klassifizierung der histopathologischen Befunde erfolgte, wie bereits beschrieben, nach dem System von Krenn und Morawietz [48]. Bei positiven histopathologischen aber negativen mikrobiologischen Befunden erfolgte die weitere Diagnostik der mikrobiologischen Proben mittels broad Range 16S-rRNA-Polymerasekettenreaktion.

In Abhängigkeit des jeweiligen Mikroorganismus kamen unterschiedliche Kulturmedien, wie z.B. Columbia-Blutagar-, Schaedler-Agar- und MacConkey-Agarplatten sowie Thioglykolat-Bouillon zum Einsatz. Nach Verwendung der McFarland-Standards und in einzelnen Fällen Agardiffusionstests wurden die Antibiotikaresistenzprofile aller kulturell nachgewiesenen Bakterien mit dem Vitek® 2-System (Fa. Biomérieux, Nürtingen, Deutschland) ermittelt. Die Testergebnisse wurden nach den Empfehlungen von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) interpretiert. Für die durch 16S-rRNA-PCR identifizierten Mikroorganismen konnte kein Resistenzprofil eruiert werden.

Alle Tests wurden gemäß den mikrobiologisch-infektiologischen Qualitätsstandards (MiQs) der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie durchgeführt.

2.4. Definition von „seltenen“ Mikroorganismen

Der Begriff “selten” wurde bisher in Zusammenhang mit einer PPI des Hüft- und/oder Kniegelenks noch nicht definiert. Wir mussten daher neue Klassifikationskriterien festlegen. Die Entscheidung für diese Kriterien erfolgte gemeinsam durch die Orthopäden und Mikrobiologen, die in der Behandlung dieser Fälle involviert waren.

Dieser Begriff wurde nicht auf der alleinigen Basis der in der vorliegenden Studie ermittelten Inzidenz definiert, um studiendesignabhängige Fehler beziehungsweise Fehlkalkulationen zu vermeiden. Darüber hinaus bestand die Intention der Trennung von tatsächlich „seltenen“, zu „atypischen“- oder „unüblichen“ Organismen. Letztere Organismen sind beispielsweise diejenigen, die häufig im Rahmen anderer Infektionen (z.B. Pneumonie, Harnwegsinfektionen), aber nicht bei PPI nachgewiesen werden. Unserer Meinung nach wäre dadurch die Verwendung des Begriffs “selten” nicht gerechtfertigt und solche Infektionen sollten weiterhin als “atypisch” oder “unüblich” bezeichnet werden. Als Letztes wurde eine Analyse der englischsprachigen, peer-reviewed Literatur durchgeführt. Das Ziel dieser Auswertung war die Ermittlung der Anzahl von relevanten Publikationen über PPI von Hüft- und Kniegelenken mit dem jeweiligen pathogenen Keim.

Nach diesen vorbereitenden Schritten wurde ein Keim als „selten” definiert, wenn:

1. der Erreger nicht typisch für die Entstehung einer PPI war, und
2. dieser Keim in einer Maximalzahl von 10 Fallberichten oder kleinen Fallserien in der englischsprachigen Literatur in Zusammenhang mit einer PPI beschrieben wurde.

Eine Ausnahme stellten Pilzinfektionen dar, da sie in der Literatur bereits als einzige Organismen als „selten” mit einer Inzidenz von weniger als 1% akzeptiert sind [10, 27].

3. Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen Januar 2016 und Dezember 2020 wurden 1654 endoprothetische Operationen des Hüft- und Kniegelenkes im Klinikum Saarbrücken im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie durchgeführt. Die Gesamtzahl von 1078 Primäroperationen teilen sich in 809 endoprothetische Eingriffe am Hüftgelenk und 269 endoprothetische Eingriffe am Kniegelenk auf. Weitere 411 Operationen wurden aus aseptischen Gründen durchgeführt (Hüfte: 264; Knie: 147).

Insgesamt wurden im genannten Studienzeitraum 165 Fälle mit PPI erfasst. Das Hüftgelenk war 100-mal und das Kniegelenk 65-mal betroffen. 56 Hüft- und 57 Kniepatienten mit PPI wurden von anderen Krankenhäusern verlegt, welche nicht primär in unserer Abteilung operiert wurden. Im Gesamtkollektiv befanden sich mehr männliche als weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs betrug 70,8 Jahren (Spanne: 35–89 Jahre; Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht der demographischen Daten

	Anzahl [n]	Geschlecht	Durchschnittsalter [Jahre]
Gesamtkollektiv	165	76 w / 89 m	70,8 (35-89)
Hüfte Gesamt	100	52 w / 48 m	72 (35-89)
DAIR	51	22 w / 29 m	71,9 (35-89)
2-zeitig*	49	30 w / 19 m	72,1 (35-89)
Knie Gesamt	65	24 w / 41 m	69,1 (51-87)
DAIR	12	5 w / 7 m	69,9 (57-80)
2-zeitig	53	19 w / 34 m	68,9 (51-87)

*DAIR: Debridement, antibiotische Therapie, Irrigation (Spülung), Retention (der Prothese); w: weiblich; m: männlich; J.: Jahre; *: 12x Spacerimplantation, 37x Girdlestone-Hüfte*

Die Keimidentifizierung wurde durch Kombination verschiedener mikrobiologischer Techniken durchgeführt. So wurde mindestens ein Mikroorganismus in 72,7 % der Fälle (120/165) nachgewiesen.

Es waren 99 mono- und 21 polymikrobielle Infektionen. In 45 Fällen (27,2%) war das Ergebnis des mikrobiologischen Befundes negativ („Kultur-negativ“; Knie: 20/65; Hüfte 25/100). 20 der 45 negativen Fälle wurden bereits antibiotisch vorbehandelt (Knie: 8/20; Hüfte: 12/25). Unter den 120 Fällen mit positivem mikrobiologischem Befund konnten 148 Bakterien aus 34 verschiedenen Spezies identifiziert werden. Grampositive Bakterien machten den Großteil der Infektionen mit 80,4% aus (119/148). Gramnegative Erreger wurden in 17,6% (26/148) der Fälle nachgewiesen. Pilzinfektionen wurden in drei Fällen (2,0%) beobachtet. Staphylokokken waren die häufigste Erregergruppe und wurden in 54,7% der Fälle gefunden. Die Verteilung aller Erreger ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Mikrobiologische Übersicht über die 148 identifizierten Organismen.

Mikroorganismus	Anzahl (n)	n (%)
Staphylokokkus epidermidis	43	29,1
- Methicillin-resistenter <i>S. epidermidis</i> (MRSE)	33	22,3
- Methicillin-sensibler <i>S. epidermidis</i> (MSSE)	10	6,8
Staphylokokkus aureus	26	17,6
- Methicillin-resistenter <i>S. aureus</i> (MRSA)	2	1,4
- Methicillin-sensibler <i>S. aureus</i> (MSSA)	24	16,2
Enterokokkus faecalis	13 (8,8%)	8,8
Beta-hämolyisierende Streptokokken	9 (6,0%)	6,0
Escherichia coli	6 (6,0%)	6,0
Serratia marcescens	4 (2,7%)	2,7
Pseudomonas aeruginosa	4 (2,7%)	2,7

Enterokokkus faecium	4 (2,7%)	2,7
Staphylokokkus caprae	3 (2,0%)	2,0
Staphylokokkus haemolyticus	3 (2,0%)	2,0
Enterobacter cloacae	3 (2,0%)	2,0
Staphylokokkus hominis	3 (2,0%)	2,0
Cutibacterium acnes	3 (2,0%)	2,0
Staphylokokkus warneri	2 (1,3%)	1,3
Streptokokkus gallolyticus	2 (1,3%)	1,3
Parvimonas micra	2 (1,3%)	1,3
Candida albicans	2 (1,3%)	1,3
Citrobacter koseri/diversus	1 (0,6%)	0,6
Pasteurella sp.	1 (0,6%)	0,6
Proteus mirabilis	1 (0,6%)	0,6
Alpha-hämolysierende Streptokokken (n. w. s.)	1 (0,6%)	0,6
Klebsiella pneumoniae	1 (0,6%)	0,6
Staphylokokkus capitis	1 (0,6%)	0,6
Pantoea sp.	1 (0,6%)	0,6
Clostridium difficile	1 (0,6%)	0,6
Finnegoldia magna	1 (0,6%)	0,6
Streptokokkus oralis	1 (0,6%)	0,6
<i>Enterobacterales</i> (n. w. s.)	1 (0,6%)	0,6

<i>Streptokokken (n. w. s.)</i>	1 (0,6%)	0,6
<i>Veilonella parvula/tobetsuensis</i>	1 (0,6%)	0,6
<i>Candida guilliermondii</i>	1 (0,6%)	0,6
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,6%)	0,6

n: absolute Anzahl; sp: Spezies; n. w. s.: nicht weiter spezifiziert

Von diesen nachgewiesenen Fällen zeigten sich positive Befunde bei 10,9% in der Gram-Färbung (18/165). In einem Fall war der Befund der Gram-Färbung positiv bei negativer Kultur und PCR-Testung, wobei die histologischen Befunde ebenfalls auf ein infektiöses Geschehen (Typ II nach Krenn und Morawietz) hingewiesen haben. In fünf Fällen wurden die Erreger ausschließlich durch PCR-Testung identifiziert, während die mikrobiologische Kulturen negativ ausfielen.

Nach unserer Definition wurde ein seltener Organismus in 16 Fällen (9,7%) beobachtet (Tabellen 2 und 3). Es waren 13 bakterielle- und drei Pilzinfektionen. Es handelte sich um zehn männliche und sechs weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 68 (51–85) Jahren. Die Komorbiditäten dieser Patienten sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Mehrheit der Patienten litt an multiplen Komorbiditäten.

In acht Fällen wurden die Patienten initial mit einer primären Hüft-Totalendoprothese und in sieben Fällen mit einer primären Knie-Totalendoprothese versorgt. In einem Fall wurde eine aseptische Hüftpfannen-Revisionsendoprothetik als initiale Operation durchgeführt. In sieben Fällen wurde das DAIR-Verfahren und in 9 Fällen das zweizeitige Verfahren durchgeführt (Tabelle 5) (Abbildungen 1 und 2).

Tabelle 3: Übersicht der seltenen Bakterienspezies und ihrer Antibiotikaresistenzprofile.

	<i>M. morganii</i>	<i>V. parvula/tobetsuensis</i> *	<i>F. magna</i>	<i>Cl. difficile</i>	<i>Pantoea sp.</i>	<i>Pasteurella sp.</i>	<i>P. micra</i> (1)	<i>P. micra</i> (2) *	<i>C. koseri/diversus</i>	<i>S. marcescens</i> (1)	<i>S. marcescens</i> (2)	<i>S. marcescens</i> (3)	<i>S. marcescens</i> (4)
Ampicillin	r	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	r	i	r	r	i
Ampicillin/Sulbactam	i	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	i	i	s
Piperacillin	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	i	s	s	s	s
Piperacillin/Tazobactam	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Cefuroxim	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	r	r	r	r
Cefpodoxim	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Cefotaxim	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Ceftazidim	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	i	s	n.t.	s	s	s	s	s

Imipenem	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Meropenem	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Ertapenem	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	n.t.	s	n.t.	s	s	s	s	s
Ciprofloxacin	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Moxifloxacin	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Gentamicin	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s
Tigecyclin	r	n.t.	n.t.	n.t.	s	n.t.	s	n.t.	s	i	s	s	s
Cotrimoxazol	s	n.t.	n.t.	n.t.	s	s	s	n.t.	s	s	s	s	s

*s: empfindlich; i: eingeschränkt empfindlich; r: resistent; n.t.: not tested; *: Nachweis durch 16S-rRNA PCR*

Die Analyse der Resistenzprofile der in Tabelle 3 identifizierten Bakterienspezies ergab keine Resistenz gegen Piperacillin/Tazobactam, Carbapeneme, Fluorchinolone oder Gentamicin. In einzelnen Fällen waren Bakterienstämme resistent gegen Ampicillin, Ampicillin/Sulbactam und Cefuroxim. In vier Fällen mit nachgewiesenen anaeroben Bakterien (*Clostridium difficile*, *Finnegoldia magna*, *Parvimonas micra*, *Veillonella spp.*) wurde keine detaillierte Resistenzprüfung durchgeführt.

Tabelle 4: Komorbiditäten der Patienten mit seltenem mikrobiologischem Organismus.

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Begleiterkrankungen
1	W	52	NIDDM, chronisch venöse Insuffizienz, Hypothyreose, Hepatitis C, Substanz Abuse
2	M	51	Depression
3	W	64	Arterielle Hypertonie, Fettleibigkeit
4	W	79	Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, pAVK, cerebrale Blutung, Vorhofflimmern
5	M	71	Arterielle Hypertonie, obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, KHK mit Stent Implantation, Gicht, Tumorerkrankung des Colons
6	M	77	Keine
7	M	56	Splenektomie bei hereditärer Spherozytose
8	M	56	NIDDM, KHK mit Bypass Operation, Angststörung
9	W	82	Arterielle Hypertonie, Alzheimer Erkrankung

10	M	71	Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Angststörung
11	M	68	Keine
12	M	69	Keine
13	M	85	Arterielle Hypertonie, KHK, Vorhofflimmern
14	W	67	Niereninsuffizienz, Vorhofflimmern, Ogilvie Syndrom
15	M	79	Pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz
16	W	63	Arterielle Hypertonie, Osteoporose, Fettleibigkeit, operative Magenverkleinerung

W: weiblich, M: männlich

Von den 16 Patienten gingen drei im Verlauf der Nachuntersuchung verloren und ein Patient verstarb aus Gründen, die nichts mit der PPI zu tun hatten. Von den verbleibenden 12 Patienten litten drei an einer Reinfektion mit einem anderen Erreger, als dem, der primär identifiziert wurde. Der erste dieser drei Patienten erlitt eine Reinfektion mit *Escherichia coli*, bei dem zuvor eine Infektion mit *Finegoldia magna* nachgewiesen wurde. Der zweite Patient erlitt eine Infektion mit Methicillin-resistentem *S. epidermidis*, bei dem zuvor *Candida guilliermondii* nachgewiesen wurde. Der dritte Patient erlitt eine Infektion mit Methicillin-empfindlichen *Staphylococcus aureus*, bei dem zuvor *Serratia marcescens* nachgewiesen wurde (Tabelle 5). Alle drei Patienten durchliefen ein zweizeitiges Verfahren zur weiteren Eradikation der Infektion.

Tabelle 5: Übersicht über die systemische Antibiotikabehandlung, das chirurgische Management und das follow-up.

Organismus	Gelenk	Primäre chirurgische Indikation	Behandlungsverfahren	Systemische antibiotische Therapie	Nachbeobachtungszeitraum (Monate)	Eradikation des Infektes
<i>Morganella morganii</i> * (+ MSSA, <i>E. faecalis</i>)	Hüfte	Primäre TEP	2-zeitig	Rifampicin + Vancomycin	verloren	Unklar
<i>Veilonella parvula</i> / <i>tobetsuensis</i>	Knie	Primäre TEP	2-zeitig	Levofloxacin	12	Ja
<i>Finegoldia magna</i>	Hüfte	Primäre TEP	DAIR	Ciprofloxacin	7	Nein
<i>Clostridium difficile</i>	Hüfte	Primäre TEP	DAIR	Rifampicin + Ceftriaxon	10	Ja
<i>Pantoea</i> sp.	Knie	Primäre TEP	DAIR	Rifampicin + Ciprofloxacin	13	Ja
<i>Pasteurella</i> sp.	Knie	Primäre TEP	DAIR	Rifampicin + Cefuroxim/ Ciprofloxacin	54	Ja
<i>Parvimonas micra</i>	Hüfte	Primäre TEP	2-zeitig	Moxifloxacin	42	Ja
<i>Parvimonas micra</i>	Hüfte	Primäre TEP	2-zeitig	Ciprofloxacin	8	Ja
<i>Citrobacter koseri/diversus</i>	Hüfte	Primäre TEP	2-zeitig	Meropenem + Ciprofloxacin	verloren	Unklar

<i>Serratia marcescens</i>	Knie	Primäre TEP	2-zeitig	Ciprofloxacin	58	Ja
<i>Serratia marcescens</i>	Hüfte	Primäre TEP	DAIR	Rifampicin + Meropenem / Ciprofloxacin	34	Ja
<i>Serratia marcescens</i>	Hüfte	aseptischer Pfannen- wechsel	DAIR	Rifampicin + Meropenem / Ciprofloxacin	36	Ja
<i>Serratia marcescens</i>	Knie	Primäre TEP	2-zeitig	Ciprofloxacin	6	Nein
<i>Candida albicans</i> * (+ <i>E. coli</i> , <i>E. faecium</i>)	Knie	Primäre TEP	2-zeitig	Meropenem + Teicoplanin + Fluconazol	verloren	Unklar
<i>Candida albicans</i>	Hüfte	Primäre TEP	DAIR	Fluconazol	verstorben	n.r.
<i>Candida guilliermondii</i>	Knie	Primäre TEP	2-zeitig	Voriconazol	19	Nein

TEP: totale Endoprothese; DAIR: Debridement, Antibiotika, Irrigation (Spülung), Retention (der Prothese); *: polymikrobielle Infektion; n.r.: nicht relevant

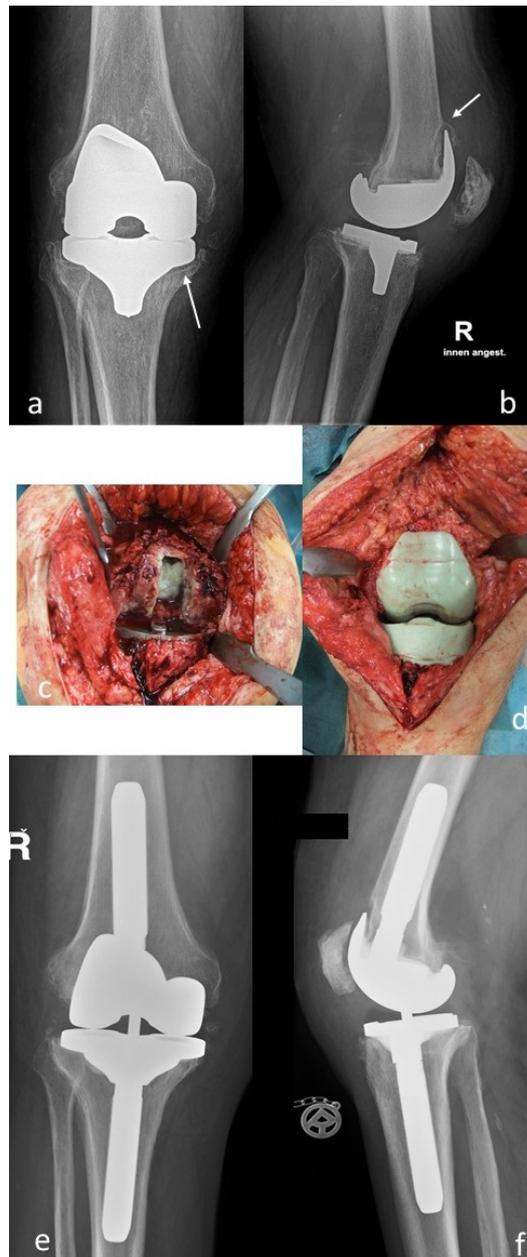


Abbildung 1: a, b): Präoperative a.p.- und seitliche Röntgenaufnahmen des rechten Kniegelenks eines 71-jährigen männlichen Patienten. Die weißen Pfeile weisen auf die Osteolysen der proximalen medialen Tibia und des ventralen Teils des distalen Femurs hin; c, d): Intraoperative Befunde. Nach der Entfernung der Femurkomponente war Eiter im Femurkanal (*Serratia marcescens*) zu erkennen. Zur Behandlung der Infektion wurde ein artikulierender, mit Antibiotika beladener Spacer implantiert; e, f): Nach der Infekteradikation konnte eine kondylengeführte Prothese reimplantiert werden.

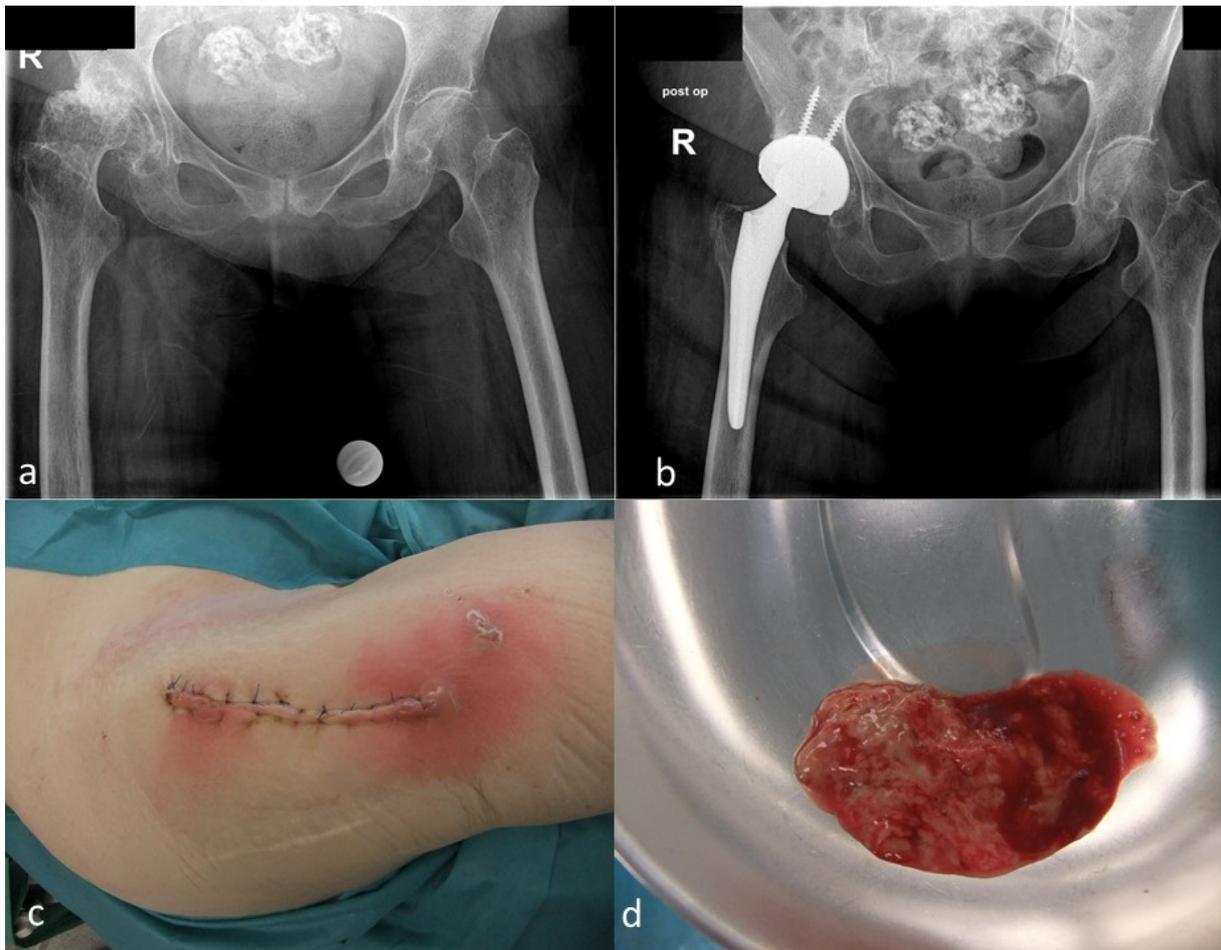


Abbildung 2: a): Präoperative Hüftübersichtsaufnahme einer 79-jährigen Patientin mit Hüftkopfnekrose und sekundärer Arthrose des rechten Hüftgelenks; b): Postoperative Röntgenaufnahmen nach Implantation einer zementfreien Hüfttotalendoprothese; c): Lokaler Befund 7 Tage nach der Operation, der auf eine frühe postoperative Infektion hinweist; d): Im Gelenk war eitrige Flüssigkeit vorhanden (*Clostridium difficile*). Der Patient konnte mittels DAIR erfolgreich behandelt werden.

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, selten vorkommende Organismen bei PPI des Hüft- und Kniegelenkes zu identifizieren, deren Inzidenz zu bestimmen sowie deren Antibiotikaresistenzprofile zu bewerten. Unsere Ergebnisse zeigen, dass 9,7% der periprothetischen Infektionen durch seltene Krankheitserreger verursacht worden sind. Die nachgewiesenen Organismen wiesen in keinem Fall ein multiresistentes Profil gegen Antibiotika auf. Es traten jedoch bei 25% der nachbeobachteten Fälle Reinfektionen auf. Die bei der Reinfektion identifizierten Organismen unterschieden sich von den primär nachgewiesenen Organismen. Eine Infektpersistenz, d.h. eine erneute Infektion mit dem gleichen Keim, wie initial nachgewiesen, trat in keinem Fall auf.

Das mikrobiologische Spektrum bei PPI und deren Resistenzprofile wurden bereits in verschiedenen Studien beschrieben. Rafiq et al. zeigten in einer retrospektiven Single-Center-Studie, dass koagulase-negative Staphylokokken der häufigste Organismus bei PPI der Hüfte sind. Dies konnte mit einem Aufkommen von 67% der Fälle in einer Kohorte von 337 PPI der Hüfte belegt werden [76]. „Andere“ Organismen waren für 5% der Infektionen verantwortlich.

Nickinson et al. beschrieben ähnliche Ergebnisse bei 121 PPI des Kniegelenkes [67]. Koagulase-negative Staphylokokken stellten die dominierenden Organismen in 49% der Fälle dar, während „andere“ Organismen in 25 % der Fälle beobachtet wurden. Drago et al. werteten die mikrobiologischen Befunde von 429 PPI des Hüft- und des Kniegelenkes aus [22]. Staphylokokken stellten mit 66,6% der Fälle den häufigsten Erreger dar, gefolgt von Enterobacteriaceae und Cutibacterium acnes [76]. Es gab keine Unterschiede in den Ergebnissen zwischen periprothetischen Hüft- und Kniegelenksinfektionen. Acinetobacter sp. wurde unter den „selten“ identifizierten Organismen in vier Fällen nachgewiesen. Corynebacterium-Spezies konnten in 10 Fällen nachgewiesen werden. Candida-Spezies wurden in nur einem Fall identifiziert und andere Anaerobier wurden in 9 Fällen beschrieben. Tsai et al. haben in einer retrospektiven Studie über 294 PPI des Hüft- und Kniegelenkes herausgefunden, dass der häufigste pathogene Organismus ein Methicillin-empfindlicher Staphylokokkus aureus war. Dieser konnte in 26,5% der Fälle nachgewiesen werden. In 14,3% der Fälle konnten koagulase-negative Staphylokokken gefunden werden [100]. In 27,2% der Fälle handelte es sich um kultur-negative Befunde. Jedoch wurde eine Vielzahl an seltenen Organismen, wie Prevotella Spezies, Parvimonas micra, Salmonella enterica und Morganella morganii identifiziert. Interessanterweise wurden in 1,7 % der Fälle Pilz- und Mycobacterium-Infektionen beobachtet.

Der Begriff „seltene Organismen“ ist unseres Wissens nach in der Literatur, die sich mit endoprothetischen Infektionen beschäftigt, nicht eindeutig definiert. Es werden mehrere Begriffe wie „selten“, „atypisch“ und „ungewöhnlich“ verwendet, um Organismen zu beschreiben, die nicht regelhaft bei PPI zu finden sind [61, 78, 77, 86]. Der Versuch einer Definition der „seltenen“ Keime ist schwierig, weil strenge wissenschaftliche und klinische Kriterien bislang fehlen. Zudem können solche Kriterien zwischen verschiedenen medizinischen Disziplinen variieren. Die aktuell verwendete Definition dient ausschließlich dazu, die „echten“ seltenen Organismen identifizieren zu können. Jedoch darf die Tatsache nicht vernachlässigt werden, dass unter anderen Voraussetzungen, z.B. aufgrund geographischer Unterschiede oder größerer bzw. kleinerer Kohorten, die Bewertung der seltenen Organismen von den hier identifizierten Organismen abweichen kann. Vor allem geografische Unterschiede sind von großer Bedeutung.

In der Studie von Aggarwal et al. wurden alle PPI zweier Referenzzentren für Endoprothetik, mit jeweiligem Standort in Europa und in den Vereinigten Staaten, über einen Zeitraum von 12 Jahren beobachtet [1]. Die Inzidenz von Methicillin-resistenten Staphylokokken-Stämmen, insbesondere Staphylokokkus aureus, fiel in den USA deutlich höher aus als in Europa. 27% der identifizierten Enterokokkus Infektionen waren in den USA resistent gegenüber Vancomycin. Ein solches Resistenzprofil wurde in Europa in keinem Isolat nachgewiesen.

Es kommen unterschiedliche Gründe für den zunehmenden Nachweis seltener Organismen in Frage. Der wohl wichtigste Grund ist die stetig zunehmende Anzahl der endoprothetischen Revisionsoperationen weltweit. Trotz gleichbleibender Revisionsraten werden die absoluten Zahlen der Primärimplantationen weiter steigen und somit auch die Möglichkeit eine größere Anzahl pathogener Organismen zu identifizieren. In den letzten 10 bis 15 Jahren konnte eine bedeutende Anzahl neuer Bakterienarten oder Untergruppen innerhalb schon bekannter Bakterienarten beschrieben werden [57]. Die Fälle, die beispielsweise zuvor als „Staphylokokken ohne weitere Differenzierung“ bezeichnet wurden, lassen sich heute in zahlreiche Subspezies einteilen [57]. Es wurden zudem neue mikrobiologische Nachweismethoden entwickelt und in den klinischen Alltag etabliert.

Bei Implantatinfektionen zeigt die Verwendung der Sonikation zusätzliche Vorteile hinsichtlich Sensitivität und Spezifität gegenüber dem Goldstandard der Bakterienkultur [98, 33]. Der Einsatz molekularbiologischer Techniken, wie z.B. die Polymerase-Kettenreaktion (PCR), zählt ebenfalls zu den weiterführenden diagnostischen Maßnahmen, trotz ihrer Anfälligkeit für Kontaminationen und daraus resultierender PCR-Hemmung [60, 19, 63,]. Im Bereich der Kultivierung mikrobiologischer Proben haben sich längere Kultivierungszeiträume von ≥ 14

Tagen, im Vergleich zu Standardkulturen mit einer Kultivierungszeit über 7 Tage, als vorteilhaft erwiesen. Dadurch ließ sich die Identifikationsrate von Organismen um über 25% verbessern [83]. Anzumerken ist jedoch, dass neuere Studien die Notwendigkeit einer verlängerten Kulturdauer bei akuter periprothetischer Hüft- und Kniegelenkinfektion in Frage stellen [47].

Ein weiterer Grund mag die vermehrte Gewinnung von intraoperativen Gewebeproben, die zur mikrobiologischen Untersuchung eingesandt werden und somit die Möglichkeit eines positiven Keimnachweises erhöhen, sein. Die amerikanische Gesellschaft für Infektionskrankheiten (IDSA) empfiehlt die Einsendung von mindestens drei und idealerweise fünf oder sechs Gewebeproben bei periprothetischen Infektionen zur Anlage von aeroben und anaeroben Kulturen [68].

4.1. Ätiologie seltener Keime

Der Ursprung der Infektionen, die durch diese Krankheitserreger ausgelöst werden, bleibt häufig unbekannt. Er könnte aber in einigen Fällen auf eine hämatogene Keimaussaat zurückgeführt werden. Viele dieser Bakterien gehören zum physiologischen, mikrobiologischen Milieu des Körpers, welche an anderen Körperregionen zu finden sind. In Tabelle 6 sind einige der Erreger exemplarisch dargestellt, die in unserer Studie entdeckt wurden.

Tabelle 6: Mikrobiologische Informationen und das natürliche Vorkommen der seltenen Erregern

Bakterium	Gram-Färbung	Aerob / anaerob	Familie	Mikroskopische Morphologie	Physiologisches Vorkommen
Morganella morganii	Negativ	Fakultativ anaerob	Morganellaceae	stabförmig	Normalflora des Darmtraktes von Menschen, Säugetiere und Reptilien
Veilonella sp.	Negativ	Anaerob	Veilonellaceae	kugelförmig	Normalflora des Darmtraktes und orale Schleimhaut von Säugetieren
Fingoldia magna	Positiv	Anaerob	Clostridien	kugelförmig	Normalflora der menschlichen Haut, Schleimhautmembranen
Clostridium difficile	Positiv	Anaerob	Clostridioides	stabförmig	Normalflora des menschlichen Darmtraktes
Pantoea sp.	Negativ	Fakultativ anaerob	Erwiniaceae	stabförmig	Pflanzenoberfläche, Saat, Früchten, tierischer und menschlicher Kot
Pasteurella sp.	Negativ	Fakultativ anaerob	Pasteurellaceae	stabförmig	Mundflora von Katzen und Hunden
Parvimonas micra	Positiv	Anaerob	Peptoniphilaceae	kugelförmig	Mundflora von Menschen
Citrobacter koseri/ diversus	Negativ	Fakultativ anaerob	Enterobacteriaceae	kugelförmig	Normale Flora des Verdauungstraktes von Menschen und Tieren
Serratia marcescens	Negativ	Fakultativ anaerob	Yersiniaceae	stabförmig	Verdauungstrakte von Menschen und Tieren, Staub, Boden, Oberflächengewässer

Die in dieser Studie nachgewiesenen seltenen Mikroorganismen konnten nicht auf den möglichen Ursprung der periprothetische Infektion zurückverfolgt werden. Ursächlich hierfür ist zum einen das retrospektive Studiendesign mit all seinen Limitationen. Zum anderen stellte man sich in der Vergangenheit in der detaillierten Anamnese bezüglich periprothetischer Infektionsdiagnostik nur selten die Frage, ob die Patienten z.B. Haustiere besitzen.

4.2. Therapie seltener Keime

4.2.1. Antibakterielle Therapie

Die von uns nachgewiesenen Keime in Verbindung mit PPI sind in der wissenschaftlichen Literatur sehr selten zu finden. Der Organismus *Parvimonas micra* wurde bei PPI lediglich in Zusammenhang mit vorangegangener Zahnbehandlung beschrieben [95]. Es herrschen aktuell erhebliche Diskussionen, ob eine prophylaktische antibiotische Behandlung zum Schutz vor dieser Art der Infektion bei zahnmedizinischen Eingriffen erfolgen sollte [103]. Ein anderer Organismus, wie *Finnegoldia magna*, wurde im Zusammenhang mit polymikrobiellen Infektionen [26] und in einem einzigen Bericht mit zwei Fällen beschrieben [88]. PPI durch *Veilonella*-Arten [59, 107, 56], *Pantoea*-Arten [32], *Pasteurella* Spezies [17, 89, 18, 31, 84, 38] und *Citrobacter* [43, 45] sind äußerst selten.

Es ist zu beachten, dass die meisten dieser Bakterien, 9 von 13, gramnegativ sind. Es ist allgemein anerkannt, dass die Eradikation einer PPI mit gramnegativen Organismen schwierig sein kann. Hier werden Erfolgsraten zwischen 52% und 75% beschrieben. Diese sind davon abhängig, ob DAIR oder zweizeitige Verfahren durchgeführt wurden [39, 109]. Ähnliche Ergebnisse wurden über pilzassoziierte PPI berichtet. Azzam et al. berichteten über 31 Fälle mit Pilzinfektionen, welche nach dem DAIR-Schema behandelt wurden. Hiervon litten 70% der Patienten an einer persistierenden Infektion und benötigten im weiteren Verlauf eine Resektionsarthroplastik [10]. Bei nur 9 der 29 Patienten, die sich einer Resektionsarthroplastik unterzogen, konnte die Infektion zeitverzögert erfolgreich behandelt werden. Fusini et al. wiesen in einer systematischen Analyse der chirurgischen Behandlung (einzeitiges und zweizeitiges Vorgehen, Resektionsarthroplastik, sowie DAIR und des klinischen Gesamterfolges) einen Behandlungserfolg von 63 % nach [27]. Kuiperet al. zeigten bei zweizeitigem Vorgehen eine Erfolgsrate von 85% [51]. In Anbetracht all dieser seltenen Berichte und deren Diskrepanzen bezüglich der Ergebnisse zeigt sich offensichtlich, dass keine allgemeine Schlussfolgerung hieraus gezogen werden kann.

Die übliche perioperative Antibiotikaphylaxe umfasst die Gabe eines Cephalosporins der ersten oder zweiten Generation. Hier kommen Cefazolin oder Cefuroxim unabhängig von der Art der Operation, Primär- oder Revisionsoperation, oder der Komorbiditäten des Patienten zum Einsatz [90]. Die Mehrzahl der PPI verursachenden Organismen sind grampositiv, weshalb dieses Vorgehen oftmals geeignet ist [22]. Schwierig zu behandelnde PPI stellen dennoch ein zunehmendes Problem dar, welche durch die herkömmliche Art der antibiotischen Prophylaxe möglicherweise nicht effektiv angegangen werden kann [2, 105]. Die Resistenzmuster unserer Studie weisen keine Multiresistenzen auf und zeigen sich empfindlich auf eine große Anzahl der in-vitro getesteten Antibiotika. In Einzelfällen wurden Resistenzen gegen Ampicillin und Cefuroxim beobachtet. Diese wurden hauptsächlich bei *Serratia marcescens* nachgewiesen, welches an sich aufgrund der chromosomal codierten Beta-Laktamase eine Resistenz gegen Ampicillin aufweist. Es wurde keine Resistenz gegen Fluorchinolone gefunden. Insbesondere wurde bei Ciprofloxacin, welches als Eckpfeiler der Behandlung von gramnegativen PPI gilt [79], keine Resistenz gefunden. Trotz der genannten Antibiotikaempfindlichkeit dieser Organismen litten 25% der nachuntersuchten Patienten an Reinfektionen mit einem anderen mikrobiologischen Organismus als dem, der primär identifiziert wurde. Entsprechend werden diese Fälle nicht als Therapieversagen interpretiert.

Darüber hinaus ist ebenfalls bekannt, dass die erfolgreiche Behandlung vom PPI nicht ausschließlich von der systemischen Antibiotikatherapie abhängt, sondern auch von weiteren Faktoren, wie chirurgisches Debridement, lokaler Antibiotikatherapie und Patientenkomorbiditäten. Insbesondere sind das Vorliegen bestimmter Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Hepatitis C, Drogenmissbrauch sowie Herz- und Nierenerkrankungen bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von PPI [100, 13]. Der alleinige Stellenwert jeder Komorbidität an der Entstehung eines PPI durch einen seltenen Organismus ist jedoch unklar und schwer zuzuordnen. Dies basiert auf der geringen Anzahl an Patienten, die in der vorliegenden Arbeit identifiziert wurden, sowie der begrenzten Daten in der Literatur.

4.2.2. Antimykotische Therapie

Die PPI durch Pilze sind äußerst selten und werden in weniger als 1% aller Fälle beobachtet. Die Diagnose als auch Therapie erweist sich als schwierig, da diese oftmals eine milde klinische Symptomatik aufweisen. Hinzu kommt, dass nur in 50% der Fälle sichtbare nativ-radiologische Anzeichen auf eine Lockerung der Prothese hindeuten. Diese Faktoren führen oft zu einer verzögerten Diagnosestellung, insbesondere wenn keine selektiven Pilzmedien für die mikrobiologische Untersuchung verwendet werden[51, 41].

Zur chirurgischen Therapie von PPI durch Pilze gibt es aktuell keine klaren Richtlinien [70]. In Bezug auf mykotische PPI des Hüft- und Kniegelenkes existieren sehr heterogene chirurgische Behandlungsmöglichkeiten. Das Kniegelenk betreffend wird die zweizeitige Arthroplastik, permanente Resektionsarthroplastik, Reimplantation und Arthrodesse durchgeführt. Zur Behandlung von mykotischer PPI des Hüftgelenkes werden ein- oder zweizeitige Verfahren, Debridement, Antibiotika, Spülung und Retention der Prothese (DAIR) sowie chronische Suppressionstherapie mit einem Antimykotikum durchgeführt. Zweizeitige Verfahren werden in einem Großteil, der sich damit beschäftigenden Studien, empfohlen. Im International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infections im Jahr 2018 wurde das zweizeitige Verfahren als Mittel der Wahl empfohlen [11].

Der Einsatz von Knochenzement, welcher mit Antibiotika versetzt wurde hat sich in der Behandlung von PPI des Hüft- und des Kniegelenkes etabliert [6]. Eine analoge Verwendung des Knochenzementes mit Antimykotika Anreicherung bleibt weiterhin umstritten. In-vitro- und Tierstudien liefern Erkenntnisse über die Auswahl des verwendeten Knochenzementes und dem Elutionsverhalten der verwendeten Antimykotika. Bei den beiden am häufigsten verwendeten Knochenzementen wurde nachgewiesen, dass Palacos® im Vergleich zu Simplex® eine höhere Freisetzung von Antimykotika ermöglicht. Eine liposomale Formulierung von Amphotericin B ermöglicht eine besseres Elutionsverhalten im Vergleich zu anderen Formulierungen mit dieser Substanz. Voriconazol konnte in biologisch aktiven Konzentrationen in einem Zeitraum von 14 bis mindestens 30 Tage beobachtet werden. In-vivo Studien liefern weitere Anhalte zum Elutionsverhalten verschiedener verwendeter Antimykotika. Die aktuell vorhandenen Informationen lassen weder einen Konsens über die ideale antimykotische Substanz noch über die antimykotische Dosis im Knochenzement zu, die im klinischen Alltag bei der Bekämpfung der PPI Verwendung finden könnten [70, 7].

Die systemische antimykotische Therapie ist ebenfalls umstritten. Die Wahl des Antimykotikums und der Applikationszeitraum sind nicht eindeutig festgelegt. Die Infectious Diseases Society of America (IDSA) spricht Empfehlungen möglicher Therapieoptionen bei septischer Pilzarthrititis aus, wobei die verwendete Hauptsubstanz aller Kombinationstherapien Fluconazol ist. Dies erklärt sich durch ein äußerst günstiges Nebenwirkungsprofil, hohe Bioverfügbarkeit bei oraler Resorption und ausreichend hohe Konzentration in der Gelenkflüssigkeit. Der Applikationszeitraum erstreckte sich in der Literatur zwischen 6 und 30 Wochen [54, 10].

4.3. Perspektive

Die Möglichkeit der DNA Sequenzierung, metagenomischen Sequenzierung (NGS), weist bei periprothetischen Infektionen eine deutlich verbesserte diagnostische Genauigkeit auf [96]. Im Rahmen der periprothetischen Infektionsdiagnostik sind problematisch einzuordnende Befunde kulturnegative Befunde, mit möglicher Verwendung eines ungeeigneten Kulturmediums, sowie vorbestehender Antibiotika Behandlung.

Eine systematische Überprüfung bezüglich des diagnostischen Wertes der NGS zur Keimidentifizierung bei PPI, mit neun eingeschlossenen Studien, zeigte in drei Studien eine Sensitivität von kleiner 80% (von 63% bis 76%) im Vergleich zu den restlichen Studien mit einer Sensitivität zwischen 89% und 96%. Eine Studie zeigte eine Spezifität von 73%, im Vergleich zu anderen Studien, die eine Spezifität von 90-100% aufwiesen [93].

Die Nachweisrate bei kulturnegativen periprothetischen Infektionen variierte in 6 Studien zwischen größer 50% (zwischen 82% und 100%) und drei Studien kleiner 50% (zwischen 9% und 31%). Die Nachweisrate bei periprothetische Infektionen mit Antibiotikavorbehandlung lag zwischen 74% und 92%.

Die genannten Ergebnisse spiegeln eindeutig wider, dass die metagenomische Sequenzierung Potential zur Diagnostik von periprothetischen Infektionen hat. Ein Nachteil der metagenomischen Sequenzierung ist jedoch, dass keine Resistenzprüfungen durchgeführt werden können. Eine kombinierte Anwendung bestehend aus mikrobiologischer Kultur und metagenomischer Sequenzierung würde die Möglichkeit einer umfassenderen Diagnostik bieten, was eine verbesserte Diagnosestellung und die Durchführung einer präziseren Behandlung zulässt. Somit könnte sie einen möglichen Eckpfeiler der zukünftigen Diagnosemethoden periprothetischer Infektionen darstellen [92].

4.4. Limitationen

Unsere Arbeit enthält gewisse Limitationen. Es handelt sich um eine retrospektive Single-Center-Studie mit allen Nachteilen dieser Studiengestaltung. Entsprechend konnten wir nicht immer feststellen, welche antibiotische Therapie die zu uns überwiesenen Patienten im Vorfeld erhielten. Die chirurgische Behandlung erfolgte von Ärzten mit unterschiedlichem Ausbildungsstand. So kann bei unterschiedlichem Erfahrungs- und Ausbildungsstand ein

möglicher operatorspezifischer Einfluss auf das klinische Outcome und die entsprechenden Komplikationen nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus fehlt bei einigen Patienten das Langzeit-Follow-up. Die von uns derzeit vorgeschlagene Definition „seltener Organismen“ ist ein erster Versuch und könnte in Zukunft weiter modifiziert werden. Die 16 ausgewerteten Fälle ließen keine abschließende Schlussfolgerung über die Pathogenität der nachgewiesenen Organismen bei PPI zu.

4.5. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Studie ist die erste, die den Versuch unternommen hat, die Inzidenz seltener Organismen und ihre Antibiotikaresistenzprofile bei periprothetischen Hüft- und Kniegelenksinfektionen zu bestimmen. Eine Gesamtinzidenz von ca. 10% konnte beobachtet werden. Multiresistente Keime oder „Difficult-to-treat“-Erreger konnten nicht nachgewiesen werden. Dennoch ist bei diesem Patientenkollektiv eine „Standarddiagnostik“ und „Standardtherapie“ nicht ausreichend. Es bedarf eines interdisziplinären Ansatzes für das Management der periprothetischen Infektion mit seltenen Mikroorganismen. Nicht nur bei Vorliegen seltener Erreger, besonders jedoch in derartig komplexen Fällen, ist die enge Zusammenarbeit zwischen Orthopäden, Mikrobiologen und Infektiologen von entscheidender Bedeutung.

Unsere Studie bestätigt die zunehmende Bedeutung dieser weniger bekannten Krankheitserreger in Bezug auf muskuloskelettale Infektionen und insbesondere bei PPI.

5. Literaturverzeichnis

1. Aggarwal, V. K., H. Bakhshi, N. U. Ecker, J. Parvizi, T. Gehrke, D. Kendoff (2014). "Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States." J Knee Surg 27(5): 399-40.
2. Akgun, D., C. Perka, A. Trampuz, N. Renz (2018). "Outcome of hip and knee periprosthetic joint infections caused by pathogens resistant to biofilm-active antibiotics: results from a prospective cohort study." Arch Orthop Trauma Surg 138(5): 635-642.
3. Ali, F., J. M. Wilkinson, J. R. Cooper, R. M. Kerry, A. J. Hamer, P. Norman, I. Stockley (2006). "Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty." J Arthroplasty 21(2): 221-226.
4. Alijanipour, P., H. Bakhshi, J. Parvizi (2013). "Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers." Clin Orthop Relat Res 471(10): 3186-3195.
5. Anagnostakos, K., J. Jung, N. V. Schmid, E. Schmitt, J. Kelm (2009). "Mechanical complications and reconstruction strategies at the site of hip spacer implantation." Int J Med Sci 6(5): 274-279.
6. Anagnostakos, K. (2017). "Therapeutic Use of Antibiotic-loaded Bone Cement in the Treatment of Hip and Knee Joint Infections." J Bone Jt Infect 2(1): 29-37.
7. Anagnostakos, K., C. Meyer (2017). "Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review." Biomed Res Int 2017: 4657874.
8. Anemuller, R., K. Belden, B. Brause, M. Citak, J. L. Del Pozo, L. Frommelt, T. Gehrke, A. Hewlett, C. A. Higuera, H. Hughes, M. Kheir, K. I. Kim, S. Konan, C. Lausmann, C. Marculescu, L. Morata, I. Ramirez, M. Rossmann, R. Silibovsky, A. Soriano, G. A. Suh, C. Vogely, A. Volpin, J. Yombi, A. Zahar, W. Zimmerli (2019). "Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections." J Arthroplasty 34(2S): S463-S475.
9. Argenson, J. N., M. Arndt, G. Babis, A. Battenberg, N. Budhiparama, F. Catani, F. Chen, B. de Beaubien, A. Ebied, S. Esposito, C. Ferry, H. Flores, A. Giorgini, E. Hansen, K. D. Hernugrahanto, C. Hyonmin, T. K. Kim, I. J. Koh, G. Komnos, C. Lausmann, J. Loloj, J. Lora-Tamayo, I. Lumban-Gaol, F. Mahyudin, M. Mancheno-Losa, C. Marculescu, S. Marei, K. E. Martin, P. Meshram, W. G. Paprosky, L. Poultsides, A. Saxena, E. Schwechter, J. Shah, N. Shohat, R. J. Sierra, A. Soriano, A. Stefansdottir, L. I. Suleiman, A. Taylor, G. K. Triantafyllopoulos, D. N. Utomo, D. Warren, L. Whiteside, M. Wouthuyzen-Bakker, J. Yombi, B. Zmistowski (2019). "Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections." J Arthroplasty 34(2S): S399-S419.
10. Azzam, K., J. Parvizi, D. Jungkind, A. Hanssen, T. Fehring, B. Springer, K. Bozic, C. Della Valle, L. Pulido, R. Barrack (2009). "Microbiological, clinical, and surgical

- features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience." J Bone Joint Surg Am 91 Suppl 6: 142-149.
11. Belden, K., L. Cao, J. Chen, T. Deng, J. Fu, H. Guan, C. Jia, X. Kong, F. C. Kuo, R. Li, I. Repetto, G. Riccio, M. Tarabichi (2019). "Hip and Knee Section, Fungal Periprosthetic Joint Infection, Diagnosis and Treatment: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections." J Arthroplasty 34(2S): S387-S391.
 12. Berbari, E., T. Mabry, G. Tsaras, M. Spangehl, P. J. Erwin, M. H. Murad, J. Steckelberg, D. Osmon (2010). "Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis." J Bone Joint Surg Am 92(11): 2102-2109.
 13. Bjerke-Kroll, B. T., A. B. Christ, A. S. McLawhorn, P. K. Sculco, K. M. Jules-Elysee, T. P. Sculco (2014). "Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile." J Arthroplasty 29(5): 877-882.
 14. Boelch, S. P., M. Roth, J. Arnholdt, M. Rudert, M. Luedemann (2018). "Synovial Fluid Aspiration Should Not Be Routinely Performed during the Two-Stage Exchange of the Knee." Biomed Res Int 2018: 6720712.
 15. Boese, C. K., P. Lechler, M. Frink, M. Hackl, P. Eysel, C. Ries (2019). "Cost-analysis of inpatient and outpatient parenteral antimicrobial therapy in orthopaedics: A systematic literature review." World J Clin Cases 7(14): 1825-1836.
 16. Bradbury, T., T. K. Fehring, M. Taunton, A. Hanssen, K. Azzam, J. Parvizi, S. M. Odum (2009). "The fate of acute methicillin-resistant Staphylococcus aureus periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components." J Arthroplasty 24(6 Suppl): 101-104.
 17. Braithwaite, B. D., G. Giddins (1992). "Pasteurella multocida infection of a total hip arthroplasty. A case report." J Arthroplasty 7(3): 309-310.
 18. Chikwe, J., M. Bowditch, R. N. Villar, A. F. Bedford (2000). "Sleeping with the enemy: Pasteurella multocida infection of a hip replacement." J R Soc Med 93(9): 478-479.
 19. Clarke, M. T., C. P. Roberts, P. T. Lee, J. Gray, G. S. Keene, N. Rushton (2004). "Polymerase chain reaction can detect bacterial DNA in aseptically loose total hip arthroplasties." Clin Orthop Relat Res(427): 132-137.
 20. Corvec, S., M. E. Portillo, B. M. Pasticci, O. Borens, A. Trampuz (2012). "Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection." Int J Artif Organs 35(10): 923-934.
 21. Curtis, L., M. J. Lipp (2013). "Clostridium difficile infection of a prosthetic knee joint requiring amputation." Surg Infect (Larchmt) 14(1): 163-164.

22. Drago, L., E. De Vecchi, M. Bortolin, L. Zagra, C. L. Romano, L. Cappelletti (2017). "Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections." J Arthroplasty 32(8): 2496-2500.
23. Engesaeter, L. B., S. A. Lie, B. Espehaug, O. Furnes, S. E. Vollset, L. I. Havelin (2003). "Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register." Acta Orthop Scand 74(6): 644-651.
24. Engh, G. A., D. J. Ammeen (1999). "Bone loss with revision total knee arthroplasty: defect classification and alternatives for reconstruction." Instr Course Lect 48: 167-175.
25. Fenollar, F., V. Roux, A. Stein, M. Drancourt, D. Raoult (2006). "Analysis of 525 samples to determine the usefulness of PCR amplification and sequencing of the 16S rRNA gene for diagnosis of bone and joint infections." J Clin Microbiol 44(3): 1018-1028.
26. Flurin, L., K. E. Greenwood-Quaintance, R. Patel (2019). "Microbiology of polymicrobial prosthetic joint infection." Diagn Microbiol Infect Dis 94(3): 255-259.
27. Fusini, F., A. Aprato, A. Masse, A. Bistolfi, M. Girardo, S. Artiaco (2020). "Candida periprosthetic infection of the hip: a systematic review of surgical treatments and clinical outcomes." Int Orthop 44(1): 15-22.
28. Ghanem, E., C. Ketonis, C. Restrepo, A. Joshi, R. Barrack, J. Parvizi (2009). "Periprosthetic infection: where do we stand with regard to Gram stain?" Acta Orthop 80(1): 37-40.
29. Gollwitzer, H., P. Diehl, L. Gerdesmeyer, W. Mittelmeier (2006). "[Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations]." Orthopade 35(9): 904, 906-908, 910-906.
30. Hartley, J. C., K. A. Harris (2014). "Molecular techniques for diagnosing prosthetic joint infections." J Antimicrob Chemother 69 Suppl 1: i21-24.
31. Heydemann, J., J. S. Heydemann, S. Antony (2010). "Acute infection of a total knee arthroplasty caused by *Pasteurella multocida*: a case report and a comprehensive review of the literature in the last 10 years." Int J Infect Dis 14 Suppl 3: e242-245.
32. Hischebeth, G. T., H. Kohlhof, M. D. Wimmer, T. M. Randau, I. Bekeredjian-Ding, S. Gravius (2013). "Detection of *Pantoea agglomerans* in hip prosthetic infection by sonication of the removed prosthesis: the first reported case." Technol Health Care 21(6): 613-618.
33. Holinka, J., L. Bauer, A. M. Hirschl, W. Graninger, R. Windhager, E. Presterl (2011). "Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection." J Orthop Res 29(4): 617-622.

34. Holinka, J., R. Windhager (2016). "[Management of prosthetic joint infections]." Orthopade 45(4): 359-373; quiz 374.
35. Holleyman, R. J., P. Baker, A. Charlett, K. Gould, D. J. Deehan (2016). "Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales." Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 24(10): 3080-3087.
36. Holleyman, R. J., P. N. Baker, A. Charlett, K. Gould, D. J. Deehan (2016). "Analysis of causative microorganism in 248 primary hip arthroplasties revised for infection: a study using the NJR dataset." Hip Int 26(1): 82-89.
37. Holleyman, R. J., D. J. Deehan, L. Walker, A. Charlett, J. Samuel, M. D. F. Shirley, P. N. Baker (2019). "Staphylococcal resistance profiles in deep infection following primary hip and knee arthroplasty: a study using the NJR dataset." Arch Orthop Trauma Surg 139(9): 1209-1215.
38. Honnorat, E., P. Seng, H. Savini, P. O. Pinelli, F. Simon, A. Stein (2016). "Prosthetic joint infection caused by *Pasteurella multocida*: a case series and review of literature." BMC Infect Dis 16(1): 435.
39. Hsieh, P. H., M. S. Lee, K. Y. Hsu, Y. H. Chang, H. N. Shih, S. W. Ueng (2009). "Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment." Clin Infect Dis 49(7): 1036-1043.
40. Hunziker, S., T. Hugle, K. Schuchardt, I. Groeschl, P. Schuetz, B. Mueller, W. Dick, U. Eriksson, A. Trampuz (2010). "The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery." J Bone Joint Surg Am 92(1): 138-148.
41. Jakobs, O., B. Schoof, T. O. Klatte, S. Schmidl, F. Fensky, D. Guenther, L. Frommelt, T. Gehrke, M. Gebauer (2015). "Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review." Orthop Rev (Pavia) 7(1): 5623.
42. Jamar, F., J. Buscombe, A. Chiti, P. E. Christian, D. Delbeke, K. J. Donohoe, O. Israel, J. Martin-Comin, A. Signore (2013). "EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection." J Nucl Med 54(4): 647-658.
43. Kaufman, A. M., T. S. Watters, R. A. Henderson, S. S. Wellman, M. P. Bolognesi (2011). "Citrobacter koseri as a cause of early periprosthetic infection after primary total hip arthroplasty." J Arthroplasty 26(6): 978 e913-976.
44. Kernodle, D. S., N. L. Barg, A. B. Kaiser (1988). "Low-level colonization of hospitalized patients with methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and emergence of the organisms during surgical antimicrobial prophylaxis." Antimicrob Agents Chemother 32(2): 202-208.
45. Kim, J. H., S. K. Chun, Y. C. Yoon, D. Lakhotia, W. Y. Shon (2014). "Efficacy of Debridement for Early Periprosthetic Joint Infection after Hip Arthroplasty." Hip Pelvis 26(4): 227-234.
46. Kleber, C. (2014). "Antibiotikaprophylaxe in der Orthopädie und Unfallchirurgie – was, wann und wie lange applizieren?" OP-JOURNAL 2014; 30(1): 8-10.

47. Klement, M. R., D. J. Cunningham, B. M. Wooster, S. S. Wellman, M. P. Bolognesi, C. L. Green, G. E. Garrigues (2019). "Comparing Standard Versus Extended Culture Duration in Acute Hip and Knee Periprosthetic Joint Infection." J Am Acad Orthop Surg 27(9): e437-e443.
48. Krenn, V., L. Morawietz, G. Perino, H. Kienapfel, R. Ascherl, G. J. Hassenpflug, M. Thomsen, P. Thomas, M. Huber, D. Kendoff, D. Baumhoer, M. G. Krukemeyer, S. Natu, F. Boettner, J. Zustin, B. Kolbel, W. Ruther, J. P. Kretzer, A. Tiemann, A. Trampuz, L. Frommelt, R. Tichilow, S. Soder, S. Muller, J. Parvizi, U. Illgner, T. Gehrke (2014). "Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology." Pathol Res Pract 210(12): 779-786.
49. Krenn, V., G. Perino, V. T. Krenn, S. Wienert, D. Saberi, T. Hugle, F. Hopf, M. Huber (2016). "[Histopathological diagnostic work-up of joint endoprosthesis-associated pathologies]." Hautarzt 67(5): 365-372.
50. Kriegsmann, J., N. Arens, C. Altmann, M. Kriegsmann, R. Casadonte, M. Otto (2014). "[Molecular pathological diagnostics of infections in orthopedic pathology]." Pathologe 35 Suppl 2: 225-231.
51. Kuiper, J. W., M. P. van den Bekerom, J. van der Stappen, P. A. Nolte, S. Colen (2013). "2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections." Acta Orthop 84(6): 517-523.
52. Kurd, M. F., E. Ghanem, J. Steinbrecher, J. Parvizi (2010). "Two-stage exchange knee arthroplasty: does resistance of the infecting organism influence the outcome?" Clin Orthop Relat Res 468(8): 2060-2066.
53. Kurtz, S. M., E. Lau, H. Watson, J. K. Schmier, J. Parvizi (2012). "Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States." J Arthroplasty 27(8 Suppl): 61-65 e61.
54. Lerch, K., T. Kalteis, T. Schubert, N. Lehn, J. Grifka (2003). "Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*." Mycoses 46(11-12): 462-466.
55. Li, C., N. Renz, A. Trampuz (2018). "Management of Periprosthetic Joint Infection." Hip Pelvis 30(3): 138-146.
56. Libertin, C. R., J. H. Peterson, M. P. Brodersen, T. Huff (2016). "A Case of Penicillin-Resistant *Veillonella* Prosthetic Joint Infection of the Knee." Case Rep Orthop 2016: 7171947.
57. Lindsay, J. A. (2019). "Staphylococci: Evolving Genomes." Microbiol Spectr 7(6).
58. Malhas, A. M., R. Lawton, M. Reidy, D. Nathwani, B. A. Cliff (2015). "Causative organisms in revision total hip & knee arthroplasty for infection: Increasing multi-antibiotic resistance in coagulase-negative *Staphylococcus* and the implications for antibiotic prophylaxis." Surgeon 13(5): 250-255.
59. Marchandin, H., H. Jean-Pierre, C. Carriere, F. Canovas, H. Darbas, E. Jumas-Bilak (2001). "Prosthetic joint infection due to *Veillonella dispar*." Eur J Clin Microbiol Infect Dis 20(5): 340-342.

60. Mariani, B. D., D. S. Martin, M. J. Levine, R. E. Booth, Jr., R. S. Tuan (1996). "The Coventry Award. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty." Clin Orthop Relat Res(331): 11-22.
61. McLawhorn, A. S., D. H. Nawabi, A. S. Ranawat (2016). "Management of Resistant, Atypical and Culture-negative Periprosthetic Joint Infections after Hip and Knee Arthroplasty." Open Orthop J 10: 615-632.
62. Moojen, D. J., S. N. Spijkers, C. S. Schot, M. W. Nijhof, H. C. Vogely, A. Flear, A. J. Verbout, R. M. Castelein, W. J. Dhert, L. M. Schouls (2007). "Identification of orthopaedic infections using broad-range polymerase chain reaction and reverse line blot hybridization." J Bone Joint Surg Am 89(6): 1298-1305.
63. Moojen, D. J., G. van Hellemond, H. C. Vogely, B. J. Burger, G. H. Walenkamp, N. J. Tulp, B. W. Schreurs, F. R. de Meulemeester, C. S. Schot, I. van de Pol, T. Fujishiro, L. M. Schouls, T. W. Bauer, W. J. Dhert (2010). "Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty." Acta Orthop 81(6): 667-673.
64. Morgenstern, C., S. Cabric, C. Perka, A. Trampuz, N. Renz (2018). "Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection." Diagn Microbiol Infect Dis 90(2): 115-119.
65. Muller, M., L. Morawietz, O. Hasart, P. Strube, C. Perka, S. Tohtz (2008). "Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection." J Orthop Surg Res 3: 31.
66. Nagoya, S., M. Kaya, M. Sasaki, K. Tateda, T. Yamashita (2008). "Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy." J Bone Joint Surg Br 90(2): 140-144.
67. Nickinson, R. S., T. N. Board, A. K. Gambhir, M. L. Porter, P. R. Kay (2010). "The microbiology of the infected knee arthroplasty." Int Orthop 34(4): 505-510.
68. Osmon, D. R., E. F. Berbari, A. R. Berendt, D. Lew, W. Zimmerli, J. M. Steckelberg, N. Rao, A. Hanssen, W. R. Wilson, A. Infectious Diseases Society of (2013). "Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America." Clin Infect Dis 56(1): e1-e25.
69. Pakos, E. E., T. A. Trikalinos, A. D. Fotopoulos, J. P. Ioannidis (2007). "Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies--a meta-analysis." Radiology 242(1): 101-108.
70. Pappas, P. G., C. A. Kauffman, D. R. Andes, C. J. Clancy, K. A. Marr, L. Ostrosky-Zeichner, A. C. Reboli, M. G. Schuster, J. A. Vazquez, T. J. Walsh, T. E. Zaoutis, J. D. Sobel (2016). "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America." Clin Infect Dis 62(4): e1-50.

71. Parvizi, J., K. Azzam, E. Ghanem, M. S. Austin, R. H. Rothman (2009). "Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon." Clin Orthop Relat Res 467(7): 1732-1739.
72. Parvizi, J., B. Zmistowski, E. F. Berbari, T. W. Bauer, B. D. Springer, C. J. Della Valle, K. L. Garvin, M. A. Mont, M. D. Wongworawat, C. G. Zalavras (2011). "New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society." Clin Orthop Relat Res 469(11): 2992-2994.
73. Parvizi, J., T. L. Tan, K. Goswami, C. Higuera, C. Della Valle, A. F. Chen, N. Shohat (2018). "The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria." J Arthroplasty 33(5): 1309-1314 e1302.
74. Portillo, M. E., M. Salvado, A. Alier, S. Martinez, L. Sorli, J. P. Horcajada, L. Puig (2014). "Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection." J Infect 69(1): 35-41.
75. Preininger, B., V. Janz, P. von Roth, A. Trampuz, C. F. Perka, T. Pfitzner (2017). "Inadequacy of Joint Aspiration for Detection of Persistent Periprosthetic Infection During Two-Stage Septic Revision Knee Surgery." Orthopedics 40(4): 231-234.
76. Rafiq, I., A. K. Gambhir, B. M. Wroblewski, P. R. Kay (2006). "The microbiology of infected hip arthroplasty." Int Orthop 30(6): 532-535.
77. Randall, D., Y. Jee, A. Vanood, D. Mayo (2020). "Atypical Presentation of Periprosthetic Joint Infection After Total Knee Arthroplasty due to *Parvimonas micra*." Arthroplast Today 6(4): 901-905.
78. Rieber, H., A. Frontzek, M. Fischer (2019). "Periprosthetic joint infection associated with *Mycoplasma hominis* after transurethral instrumentation in an immunocompetent patient. Unusual or underestimated? A case report and review of the literature." Int J Infect Dis 82: 86-88.
79. Rodriguez-Pardo, D., C. Pigrau, J. Lora-Tamayo, A. Soriano, M. D. del Toro, J. Cobo, J. Palomino, G. Euba, M. Riera, M. Sanchez-Somolinos, N. Benito, M. Fernandez-Sampedro, L. Sorli, L. Guio, J. A. Iribarren, J. M. Baraia-Etxaburu, A. Ramos, A. Bahamonde, X. Flores-Sanchez, P. S. Corona, J. Ariza, R. G. f. t. S. o. P. Infection (2014). "Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study." Clin Microbiol Infect 20(11): O911-919.
80. Rosenthal, L., L. Lepanto, F. Raymond (1987). "Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty." J Nucl Med 28(10): 1546-1549.
81. Salgado, C. D., S. Dash, J. R. Cantey, C. E. Marculescu (2007). "Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections." Clin Orthop Relat Res 461: 48-53.
82. Santos Sanches, I., R. Mato, H. de Lencastre, A. Tomasz, C. N. Collaborators, C. the International (2000). "Patterns of multidrug resistance among methicillin-resistant hospital isolates of coagulase-positive and coagulase-negative

- staphylococci collected in the international multicenter study RESIST in 1997 and 1998." Microb Drug Resist 6(3): 199-211.
83. Schafer, P., B. Fink, D. Sandow, A. Margull, I. Berger, L. Frommelt (2008). "Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy." Clin Infect Dis 47(11): 1403-1409.
 84. Schweon, S. J. (2015). "Pasteurella infection: An unexpected complication after hip arthroplasty." Nursing 45(9): 66-67.
 85. Shanmugasundaram, S., B. F. Ricciardi, T. W. Briggs, P. S. Sussmann, M. P. Bostrom (2014). "Evaluation and Management of Periprosthetic Joint Infection-an International, Multicenter Study." HSS J 10(1): 36-44.
 86. Shi, T. B., X. Y. Fang, C. X. Wang, Y. Q. Cai, W. B. Li, W. M. Zhang (2020). "Rare Occurrence of Acute Hematogenous Periprosthetic Joint Infection Due to Fusobacterium Nucleatum in the Background of a Dental Procedure: A Case Report." Orthop Surg 12(6): 2026-2030.
 87. Spangehl, M. J., B. A. Masri, J. X. O'Connell, C. P. Duncan (1999). "Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties." J Bone Joint Surg Am 81(5): 672-683.
 88. Szymczak, Z., P. Michalski, J. Dudek, T. Plusa, P. Baranowski, M. Burczy, J. Burczy (2019). "Finegoldia magna the cause of hip revision surgery - a two case report." Pol Merkur Lekarski 47(279): 99-102.
 89. Takwale, V. J., E. D. Wright, J. Bates, A. J. Edge (1997). "Pasteurella multocida infection of a total hip arthroplasty following cat scratch." J Infect 34(3): 263-264.
 90. Tan, T. L., M. M. Gomez, M. M. Kheir, M. G. Maltenfort, A. F. Chen (2017). "Should Preoperative Antibiotics Be Tailored According to Patient's Comorbidities and Susceptibility to Organisms?" J Arthroplasty 32(4): 1089-1094 e1083.
 91. Tande, A. J., R. Patel (2014). "Prosthetic joint infection." Clin Microbiol Rev 27(2): 302-345.
 92. Tang, Y., D. Zhao, S. Wang, Q. Yi, Y. Xia, B. Geng (2022). "Diagnostic Value of Next-Generation Sequencing in Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review." Orthop Surg 14(2): 190-198.
 93. Tarabichi, M., N. Shohat, K. Goswami, A. Alvand, R. Silibovsky, K. Belden, J. Parvizi (2018). "Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing." J Bone Joint Surg Am 100(2): 147-154.
 94. Tarkin, I. S., T. J. Henry, P. I. Fey, P. C. Iwen, S. H. Hinrichs, K. L. Garvin (2003). "PCR rapidly detects methicillin-resistant staphylococci periprosthetic infection." Clin Orthop Relat Res(414): 89-94.
 95. Thiery, A., K. Anagnostakos (2018). "[Periprosthetic hip-TEP infections after dental procedures : Maybe an indication for antibiotic treatment after all?]." Orthopade 47(7): 590-593.

96. Thoendel, M. J., P. R. Jeraldo, K. E. Greenwood-Quaintance, J. Z. Yao, N. Chia, A. D. Hanssen, M. P. Abdel, R. Patel (2018). "Identification of Prosthetic Joint Infection Pathogens Using a Shotgun Metagenomics Approach." Clin Infect Dis 67(9): 1333-1338.
97. Trampuz, A., W. Zimmerli (2005). "Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment." Swiss Med Wkly 135(17-18): 243-251.
98. Trampuz, A., K. E. Piper, M. J. Jacobson, A. D. Hanssen, K. K. Unni, D. R. Osmon, J. N. Mandrekar, F. R. Cockerill, J. M. Steckelberg, J. F. Greenleaf, R. Patel (2007). "Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection." N Engl J Med 357(7): 654-663.
99. Trampuz, A., C. Perka, O. Borens (2013). "[Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment]." Dtsch Med Wochenschr 138(31-32): 1571-1573.
100. Tsai, Y. C., C.-H.; Lin, Y.-C.; Lee, S.-H.; Hsieh, P.-H.; Chang, Y "Different microbiological profiles between hip and knee prosthetic joint infections. ." J Orthop Surg (Hong Kong), 2019, 27, 1-8. DOI:10.1177/2309499019847768.
101. van Holsbeeck, M. T., W. R. Eyler, L. S. Sherman, T. J. Lombardi, E. Mezger, J. J. Verner, J. R. Schurman, K. Jonsson (1994). "Detection of infection in loosened hip prostheses: efficacy of sonography." AJR Am J Roentgenol 163(2): 381-384.
102. Walls, R. J., S. J. Roche, A. O'Rourke, J. P. McCabe (2008). "Surgical site infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus after primary total hip replacement." J Bone Joint Surg Br 90(3): 292-298.
103. Watters, W., 3rd, M. P. Rethman, N. B. Hanson, E. Abt, P. A. Anderson, K. C. Carroll, H. C. Futrell, K. Garvin, S. O. Glenn, J. Hellstein, A. Hewlett, D. Kolessar, C. Moucha, R. J. O'Donnell, J. E. O'Toole, D. R. Osmon, R. P. Evans, A. Rinella, M. J. Steinberg, M. Goldberg, H. Ristic, K. Boyer, P. Sluka, W. R. Martin, 3rd, D. S. Cummins, S. Song, A. Woznica, L. Gross, S. American Academy of Orthopedic, A. American Dental (2013). "Prevention of Orthopaedic Implant Infection in Patients Undergoing Dental Procedures." J Am Acad Orthop Surg 21(3): 180-189.
104. Weybright, P. N., J. A. Jacobson, K. H. Murry, J. Lin, D. P. Fessell, D. A. Jamadar, M. Kabeto, C. W. Hayes (2003). "Limited effectiveness of sonography in revealing hip joint effusion: preliminary results in 21 adult patients with native and postoperative hips." AJR Am J Roentgenol 181(1): 215-218.
105. Wimmer, M. D., G. T. R. Hischebeth, T. M. Randau, M. Gathen, F. A. Schildberg, F. S. Froschen, H. Kohlhof, S. Gravius (2020). "Difficult-to-treat pathogens significantly reduce infection resolution in periprosthetic joint infections." Diagn Microbiol Infect Dis 98(2): 115114.
106. Zahar, A., C. Lausmann, C. Cavalheiro, A. C. Dhamangaonkar, T. Bonanzinga, T. Gehrke, M. Citak (2018). "How Reliable Is the Cell Count Analysis in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection?" J Arthroplasty 33(10): 3257-3262.

107. Zaninetti-Schaerer, A., C. Van Delden, S. Genevay, C. Gabay (2004). "Total hip prosthetic joint infection due to *Veillonella* species." Joint Bone Spine 71(2): 161-163.
108. Zimmerli, W. (2015). "[Orthopaedic implant-associated infections: Update of antimicrobial therapy]." Orthopade 44(12): 961-966.
109. Zmistowski, B., C. J. Fedorka, E. Sheehan, G. Deirmengian, M. S. Austin, J. Parvizi (2011). "Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms." J Arthroplasty 26(6 Suppl): 104-108.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Periprothetische Infektion des Kniegelenkes mit *Serratia marcescens*.

Abbildung 2: Periprothetischer Frühinfekt des Hüftgelenkes mit *Clostridium difficile*.

7. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Demografische Daten der Studie zur mikrobiologischen Ätiologie von periprothetischen Hüft- und Kniegelenksinfektionen in einem orthopädischen Zentrum in Südwestdeutschland, 2016–2020
- Tabelle 2: Übersicht über die identifizierten 148 Organismen bei 165 periprothetischen Hüft- und Kniegelenken Gelenkinfektionen.
- Tabelle 3: Komorbiditäten der Patienten mit seltenem mikrobiologischem Organismus.
- Tabelle 4: Übersicht der seltenen Bakterien und ihrer Antibiotikaresistenzprofile in der Studie über die mikrobiologische Ätiologie von periprothetischen Infektionen des Hüft- und Kniegelenkes im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie des Klinikum Saarbrücken, 2016-2020.
- Tabelle 5: Übersicht über die chirurgische und systemische Antibiotikabehandlung sowie aufgetretene Infektionen in der Studie über die mikrobiologische Ätiologie von periprothetischen Infektionen des Hüft- und Kniegelenkes im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie des Klinikum Saarbrücken, 2016-2020.
- Tabelle 6: mikrobiologische Informationen zu den seltenen Erregern

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. K. Anagnostakos für die Bereitstellung dieses Themas, sowie der tatkräftigen und geduldigen Unterstützung beim Abfassen dieser Dissertationsarbeit.

Außerdem gilt mein Dank Prof. Dr. Dr. S. Becker und Dr. med. U. Geipel für die Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Auch möchte ich meinen Dank meinem Betreuer, Herr Dr. med. I. Sahan aussprechen, der mir jederzeit fachlich und als Freund hilfsbereit, unterstützend und antreibend zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Ehefrau für ihre Geduld, die ermutigenden Worte, das Korrekturlesen und ihre konstruktive Kritik während der Arbeit an dieser Dissertation bedanken.

Meinen abschließenden Dank widme ich meinen Eltern, die es mir überhaupt erst ermöglicht haben meine Ziele zu verwirklichen.

9. Publikation

Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen:

Anagnostakos K, **Grzega C**, Sahan I, Geipel U, Becker SL. Occurrence of Rare Pathogens at the Site of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections: A Retrospective, Single-Center Study. Antibiotics (Basel). 2021 Jul 20;10(7):882. doi: 10.3390/antibiotics10070882

Der Artikel mit dem Titel „Occurrence of Rare Pathogens at the Site of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections: A Retrospective, Single-Center Study“ wurde im Juli 2021 in der Zeitschrift, Antibiotics (Basel), veröffentlicht.

Christoph Grzega hatte folgenden Anteil an der Publikation:
Erhebung und Auswertung der Daten

Präsentation dieser Arbeit unter dem Titel „Seltene Erreger - Selten relevant?“ auf dem 15. Endoprothetik Kongress Berlin am 11.02.2022 durch Dr. med. I. Sahan.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Tag der Promotion: 31.03.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Konstantinos Anagnostakos

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören Becker