



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe)

**Keimspektrum der Haut bei Patienten vor
endoprothetischen Eingriffen:
Ist die perioperative Standardprophylaxe geeignet?**

Lukas Johannes Deiß

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans W. Gollwitzer
2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 30.01.2017 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.02.2018
angenommen.

Meinen Eltern

und

Paula

INHALTSVERZEICHNIS

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	6
TABELLENVERZEICHNIS	7
ABKÜRZUNGEN	8
1 EINLEITUNG	9
2 ZIELSETZUNG	18
3 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.2 Probenentnahme	19
3.3 Mikrobiologische Untersuchungen	21
3.3.1 Annahme, Anlage und Ablesung der Probe	21
3.3.2 Keimidentifizierung: MALDI-TOF MS	22
3.3.3 Keimidentifizierung und Antibiotika-Resistenztestung: VITEK 2 XL	22
3.4 Statistische Methoden	24
4 ERGEBNISSE	25
4.1 Deskriptive Statistik	25
4.1.1 Patientenkollektiv	25
4.1.2 Keime	26
4.1.3 Beispiel-Resistenzspektren	27
4.2 Fallbezogene Antibiotikaresistenzen	29
4.2.1 Resistenzen – Gesamt	29
4.2.2 Oxacillin-Resistenz	30
4.2.3 Penicillin-Resistenz	31
4.2.4 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz	33
4.2.5 Makrolid-Resistenz	34
4.2.6 Clindamycin-Resistenz	36
4.2.7 Aminoglykosid-Resistenz	37

4.2.8	Fluorchinolon-Resistenz	39
4.2.9	Tetrazyklin-Resistenz	40
4.2.10	Rifampicin-Resistenz	42
4.2.11	Linezolid-Resistenz	42
4.2.12	Fusidinsäure-Resistenz	42
4.2.13	Vancomycin-Resistenz	43
4.3	Antibiotikaresistenzen nach Keimen	44
4.3.1	Oxacillin -Resistenz	44
4.3.2	Penicillin-Resistenz	45
4.3.3	Ampicillin+Sulbactam-Resistenz	46
4.3.4	Makrolid-Resistenz	46
4.3.5	Clindamycin-Resistenz	47
4.3.6	Aminoglykosid-Resistenz	48
4.3.7	Fluorchinolon-Resistenz	50
4.3.8	Tetrazyklin-Resistenz	51
4.3.9	Rifampicin-Resistenz	52
4.3.10	Linezolid-Resistenz	52
4.3.11	Fusidinsäure-Resistenz	53
4.3.12	Vancomycin-Resistenz	54
5	DISKUSSION	55
5.1	Exkurs: Entwicklung der perioperativen Antibiotikaprofylaxe in der orthopädischen Chirurgie	55
5.2	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	57
5.3	Diskussion der Methoden	58
5.3.1	Auswahl des Patientenkollektivs	58
5.3.2	Gewinnung des Probenmaterials	58
5.3.3	Mikrobiologische Untersuchungen	59
5.4	Diskussion der Ergebnisse	60
5.4.1	Keime	60
5.4.2	Gesamtresistenzraten: Oxacillin, Aminoglykoside und Clindamycin	61
5.4.3	Resistenzraten: Revisionseingriffe vs. Primärimplantationen	63
5.4.4	Resistenzraten: Knie- vs. Hüftgelenk	65
5.4.5	Vancomycin-Resistenz	66
5.5	Limitationen der Studie	68
5.6	Ausblick	70

6	ZUSAMMENFASSUNG	72
7	LITERATURVERZEICHNIS	74
	ANHANG	86
	Danksagung	86
	Lebenslauf	87

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Verteilungen von Geschlecht, Eingriff und Gelenk.....	25
Abb. 2 Histogramm zur Altersverteilung	26
Abb. 3 Oxacillin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	30
Abb. 4 Oxacillin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff.....	31
Abb. 5 Penicillin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	32
Abb. 6 Penicillin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff	32
Abb. 7 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	33
Abb. 8 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff	34
Abb. 9 Makrolid-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	35
Abb. 10 Makrolid-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff.....	35
Abb. 11 Clindamycin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	36
Abb. 12 Clindamycin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff.....	37
Abb. 13 Aminoglykosid-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	38
Abb. 14 Aminoglykosid-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff ...	38
Abb. 15 Fluorchinolon-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	39
Abb. 16 Fluorchinolon-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff.....	40
Abb. 17 Tetrazyklin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	41
Abb. 18 Tetrazyklin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff	41
Abb. 19 Fusidinsäure-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff	43
Abb. 20 Fusidinsäure-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff.....	43
Abb. 21 Oxacillin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. capitis	44
Abb. 22 Clindamycin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. hominis.....	48
Abb. 23 Aminoglykosid-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. epidermidis.....	49
Abb. 24 Fluorchinolon-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. hominis.....	50
Abb. 25 Fusidinsäure-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. capitis	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Antibiotika-Resistenztestung: Standardmäßig getestete Antibiotika 24

Tab. 2 Verteilung der Eingriffe bei Knie- und Hüftgelenk..... 25

Tab. 3 Zugangswege am Hüftgelenk..... 26

Tab. 4 Keimzahl pro Patient 27

Tab. 5 Keimspektrum 27

Tab. 6 Keime und deren Resistenzen am 29.08.2013 28

Tab. 7 Keime und deren Resistenzen am 11.02.2014 28

Tab. 8 Fallbezogene Antibiotikaresistenzen – Gesamt 29

Tab. 9 Oxacillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff 30

Tab. 10 Penicillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff..... 31

Tab. 11 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff..... 33

Tab. 12 Makrolid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff 34

Tab. 13 Clindamycin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff 36

Tab. 14 Aminoglykosid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff..... 37

Tab. 15 Fluorchinolon-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff 39

Tab. 16 Tetrazyklin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff..... 40

Tab. 17 Rifampicin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff 42

Tab. 18 Fusidinsäure-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff 42

Tab. 19 Oxacillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen... 44

Tab. 20 Penicillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen.. 45

Tab. 21 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen 46

Tab. 22 Makrolid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen... 47

Tab. 23 Clindamycin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen 47

Tab. 24 Aminoglykosid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen 49

Tab. 25 Fluorchinolon-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen 50

Tab. 26 Tetrazyklin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen51

Tab. 27 Rifampicin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen 52

Tab. 28 Fusidinsäure-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen 53

Abkürzungen

BMI	Body-Mass-Index
C1G	Cephalosporin der 1. Generation
C2G	Cephalosporin der 2. Generation
C3G	Cephalosporin der 3. Generation
CHCA	α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid
CRP	C-reaktives Protein
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
G-DRG	German Diagnosis Related Groups
H-TEP	Hüft-Totalendoprothese
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
K-TEP	Knie-Totalendoprothese
MALDI-TOF MS	matrix assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry
MHK	minimale Hemmkonzentration
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
MTA	medizinisch-technische/r Assistent/in
PAP	perioperative Antibiotikaprophylaxe
PCR	polymerase chain reaction
PPI	periprothetische Infektion
SIAS	Spina iliaca anterior superior
Staph.	Staphylococcus
Spp.	Species
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α

1 Einleitung

Die stetig fortschreitende Alterung der Gesellschaft resultiert in einem hohen Anteil an Menschen mit degenerativen Gelenkerkrankungen. Die Arthrose wird über einen fokalen Verlust von Gelenkknorpel definiert, der mit ossären Reaktionen wie Osteophytenbildung und subchondraler Sklerosierung sowie einer Schwellung der Gelenkkapsel assoziiert ist. Klinisch imponieren Gelenkschmerzen, Verspannungen, der Verlust des Bewegungsumfangs, Schwellungen sowie lokale Entzündungsreaktionen (Woolf und Pfleger 2003). Das Johnston County Osteoarthritis Projekt zeigte bei Personen über 45 Jahren eine Prävalenz von 28 Prozent für radiologisch definierte Knie- wie auch Hüftgelenksarthrose (Jordan et al. 2007; Jordan et al. 2009). In der Framingham Osteoarthritis Studie mit Personen über 63 Jahren hatte die radiologische Kniegelenksarthrose eine Prävalenz von 33 Prozent (Felson et al. 1987). In Deutschland wurde 20,2 Prozent der Erwachsenen zwischen 18 und 78 Jahren bereits eine Arthrose diagnostiziert. In mehr als der Hälfte der Fälle war die Arthrose im Knie- und in etwa einem Viertel der Fälle im Hüftgelenk lokalisiert (Fuchs et al. 2013).

Durch die Fortschritte des künstlichen Gelenkersatzes gelingt die Wiederherstellung der Gelenksfunktion sowie die Reduktion bzw. Elimination der Schmerzen, was zu einer Aufrechterhaltung von Alltags- und Berufsfähigkeit und somit zur Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen führt. Er ist in der orthopädischen Chirurgie als Standardverfahren etabliert und weist gute Langzeitergebnisse besonders an Knie und Hüfte, aber vermehrt auch an der Schulter auf (Banke et al. 2015). Der Einsatz von Endoprothesen steigt demzufolge. Während in den USA im Jahr 2010 Primärimplantationen von 332.000 Hüft-Totalendoprothesen (H-TEP) und 719.000 Knie-Totalendoprothesen (K-TEP) verzeichnet wurden, wird bis zum Jahr 2030 ein Anstieg auf 572.000 Hüft-TEPs und 3,48 Mio. Knie-TEPs prognostiziert (Kamath et al. 2015). In Europa zeigen sich die steigenden Inzidenzen von Primärimplantationen besonders in den seit Jahren umfassend erstellten skandinavischen Endoprothesenregistern aus Dänemark, Norwegen und Schweden. Dabei übertraf die Zahl der Hüft- (1995 - 2006: 280.201) die der Knieprothesen (1997 - 2010: 151.814) (Havelin und Am Fenstad 2009;

Robertsson et al. 2010). In Deutschland werden dem aktuellen Statusbericht des nationalen Endoprothesenregisters zufolge aktuell jährlich 390.000 endoprothetische Eingriffe an Hüft- und Kniegelenk durchgeführt (Hassenpflug et al.). Die steigenden Implantationszahlen gründen nicht zuletzt auf der hohen Patientenzufriedenheit nach endoprothetischem Eingriff. Laut jährlichem Bericht des schwedischen Hüftprothesenregisters 2010 waren nur elf Prozent der Patienten hinsichtlich des Ergebnisses unsicher oder unzufrieden (Garellick et al. 2011). Huber et al. erzielten bei 91 bzw. 81 Prozent ihrer mit H-TEP bzw. K-TEP versorgten Patienten eine Verbesserung im betroffenen Gelenk (Huber et al. 2013).

Obwohl die Implantation von Endoprothesen als Standardeingriff etabliert ist, kann es zu einer Reihe von Komplikationen kommen. Neben den allgemeinen Komplikationen eines großen operativen Eingriffs wie der tiefen Beinvenenthrombose oder der Lungenembolie zählen die Lockerung einer oder mehrerer Prothesenkomponenten, die periprothetische Femurfraktur, die perioperative Nervenschädigung und die Hüftgelenksluxation zu den speziellen Komplikationen der Endoprothetik (Harris und Sledge 1990). Insbesondere die periprothetische Infektion (PPI) ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen. Laut der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) lässt sich eine PPI definitiv diagnostizieren, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: Vorliegen einer mit der Prothese kommunizierenden Fistel, kulturelle Isolation eines Keimes aus mindestens zwei unterschiedlichen Flüssigkeits- oder Gewebeproben aus dem betroffenen Gelenk oder Erfüllung von vier der folgenden sechs Subkriterien: erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP-Serum-Konzentration, erhöhte Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit, erhöhter Anteil polymorphkerniger Leukozyten in der Synovialflüssigkeit, Pus im betroffenen Gelenk, Isolation eines Keimes aus einer periprothetischen Flüssigkeits- oder Gewebeprobe, Anwesenheit von mindestens fünf neutrophilen Granulozyten pro Haupt Gesichtsfeld in fünf Haupt Gesichtsfeldern bei 400facher Vergrößerung in der mikroskopischen Analyse des periprothetischen Gewebes (Javad Parvizi et al. 2011).

Während die Einteilung der PPI früher oft anhand des Infektionsweges und des zeitlichen Auftretens in Relation zum Eingriff erfolgte, klassifizieren Mühlhofer et

al. nun nach dem Reifegrad des bakteriellen Biofilms und der davon abhängigen Behandlungsstrategie. Im Zuge akuter Infektionen, sei es perioperativ oder durch hämatogene Streuung ohne zeitliche Relation zum Eingriff, entsteht ein unreifer Biofilm. Davon abzugrenzen sind Infektionen, bei denen sich bei großer Streuung in der Literatur in einem Zeitraum zwischen 14 und 90 Tagen ein reifer Biofilm ausgebildet hat. Dazu zählen postoperative und hämatogene Infektionen, die vier Wochen nach Implantation bzw. drei Wochen nach Beginn der Symptome diagnostiziert werden. Dieser Zeitpunkt gilt auch als Cut-off-Punkt für die prothesenerhaltende Behandlung (Mühlhofer et al. 2015).

Das Risiko einer PPI liegt aktuell zwischen 0,2 und 1,1 Prozent nach Primärimplantation einer H-TEP (Urquhart et al. 2010). Laut einer aktuellen Studie mit einer Patientenzahl von 39.929 und einem Follow-Up von 10 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit einer PPI 1,59 Prozent in den ersten beiden Jahren nach Implantation (Ong et al. 2009). Nach primärem Kniegelenksersatz tritt eine PPI in bis zu zwei Prozent der Fälle auf (Zimmerli et al. 2004). Das Infektionsrisiko bei Revisionseingriffen an einer Endoprothese beträgt in etwa 4 Prozent (Perka und Haas 2011). Bei den hohen Operationszahlen kommt es zu einer erheblichen absoluten Anzahl an Infekten. Außerdem sind die Zahlen vermutlich zu niedrig angesetzt, da ein Großteil der als aseptisch diagnostizierten Prothesenlockerungen wohl auf unentdeckten Low-grade-Infektionen mit wenig virulenten Hautkeimen beruht und diese mit den bisher verwendeten Methoden nicht diagnostiziert werden konnten (Trampuz et al. 2013). Zu diesen Keimen zählen insbesondere Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus capitis* und *Staphylococcus warneri*) sowie *Propionibacterium acnes* (Mühlhofer et al. 2015). Zur Kontamination kommt es während der Operation aus der Haut des Patienten, andere Quellen können das Operationsteam, die Instrumente sowie die Luft im Operationssaal sein (Mangram et al. 1999). Da es sich bei den genannten um niedrig virulente Erreger handelt, sind diese oftmals nicht anhand der systemischen Entzündungsparameter (Leukozytenzahl, CRP, Procalcitonin) im Labor zu diagnostizieren. Erst mittels Sonikation und Multiplex-PCR steigt die Sensitivität zu deren Nachweis (Trampuz et al. 2013).

Die niedrige Virulenz und schlechte Nachweisbarkeit sowie die Schwierigkeiten in Behandlung der Keime bei Low-grade Infektionen beruhen auf der Bildung eines reifen Biofilms auf der Prothesenoberfläche. In diesem Biofilm sind die Bakterien in einem komplexen Verbund organisiert, der dem eines multizellulären Organismus ähnelt (Costerton et al. 1999). Laut Zimmerli et al. sind sie innerhalb des Biofilms sowohl vor der Immunantwort des Patienten als auch vor antibiotischen Substanzen geschützt, wahrscheinlich, weil sie sich in einer stationären Wachstumsphase mit niedrigem Stoffwechsel befinden und von einer polymeren Matrix umgeben sind. Die Anhaftung an die Prothesenoberfläche entwickelt sich in einem zweistufigen Prozess. Zunächst erfolgt die Anlagerung unter Vermittlung unspezifischer Faktoren wie der Oberflächenspannung, Hydrophobie sowie elektrostatischer Wechselwirkungen oder spezifischer Adhäsine. Anschließend vermittelt das interzelluläre Polysaccharid-Adhäsine die Bildung des reifen Biofilms (Zimmerli et al. 2004).

Dagegen tritt *Staphylococcus aureus* direkt mit körpereigenen Proteinen in Wechselwirkung (Zimmerli et al. 2004). In Anwesenheit körperfremden Materials reichen bereits 100 Kolonie-bildende Einheiten von *Staph. aureus* aus, um einen Infekt zu erzeugen. Dem liegt ein lokaler Funktionsdefekt neutrophiler Granulozyten zugrunde (Zimmerli et al. 1982). *Staphylococcus aureus* zählt zusammen mit den Streptokokken, Enterokokken und Gram-negativen Bakterien zu den Erregern der akuten PPI mit unreifem Biofilm (Mühlhofer et al. 2015). Insgesamt werden PPI am häufigsten von Koagulase-negativen Staphylokokken (30-43 Prozent) und *Staphylococcus aureus* (12-23 Prozent) verursacht. Weitere Erreger sind Streptokokken (9-10 Prozent), Enterokokken (3-7 Prozent), Gram-negative Bacilli (10-17 Prozent), Anaerobier (2-4 Prozent) und *Candida* spp. (1-3 Prozent). In 10 bis 20 Prozent der Fälle sind Mischinfektionen vorhanden und bei 10 bis 30 Prozent der PPI wird kein Keim isoliert, womit es sich um falsch-negative Befunde handelt (Corvec et al. 2012).

Ein bedeutender patientenbezogener Risikofaktor für eine PPI ist Adipositas ab einem BMI (Body-Mass-Index) von 35, was der dabei verlängerten Operationszeit und dem gehäuften Auftreten von Komorbiditäten zugeschrieben wird. Dennoch bleibt die Adipositas als unabhängiger Risikofaktor zurück, wenn man diese Kovariablen in den Berechnungen berücksichtigt (Tande und Patel

2014). Aber auch untergewichtige Patienten mit einem BMI von $<18,5$ haben ein erhöhtes Risiko, was vermutlich auf deren Mangelernährung und geschwächter Immunabwehr beruht (Lamagni 2014; Banke et al. 2015). Diabetes mellitus steigert ebenso das Risiko einer PPI, nicht zuletzt aufgrund der perioperativen Hyperglykämie (Kapadia et al. 2016). Auch das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis sowie der Einsatz immunsuppressiver Medikamente – insbesondere TNF(Tumornekrosefaktor)- α -Antagonisten – sind mit erhöhten Infektraten assoziiert (Bongartz et al. 2008). Das Risiko für PPI ist allgemein höher nach Revisionseingriffen als nach Primärimplantationen, wahrscheinlich durch die längeren Operationszeiten, die schlechteren Weichteilverhältnisse, und die im Zuge der Revisionen verkannten Infektionen (Bongartz et al. 2008; Tande und Patel 2014). Zu den perioperativen Risikofaktoren zählt vor allem die längere Operationszeit, wobei das Risiko pro 15-minütiger Verlängerung des Eingriffs um neun Prozent steigt (Namba et al. 2013). Ein höheres Risiko wird aber auch mit Metall-Metall-Gleitpaarungen und Begleitinfektionen in Verbindung gebracht (Crowe et al. 2015). Postoperative Komplikationen wie Hämatome, oberflächliche Wundinfektionen, Wunddehiszenzen und Wundsekretionen werden ebenso von einem erhöhten Risiko für PPI begleitet (Tande und Patel 2014).

Die PPI stellt eine erhebliche individuelle Belastung für den Patienten dar. Zu den Schmerzen und der eingeschränkten Mobilität kommt der potentielle Verlust der Endoprothese im Zuge eines Revisionseingriffs (Della Valle et al. 2010). Der therapeutische Ansatz hängt wie oben erwähnt im Wesentlichen von der Reife des Biofilms ab. Mühlhofer et al. postulieren, dass dabei hochakute bzw. akute PPI mit noch unreifem Biofilm prothesenerhaltend therapiert werden können, wenn die oben genannten Zeiten nicht überschritten werden und keine Prothesenlockerung vorliegt. Zudem sollte ein Erreger nachgewiesen worden sein, für den ein antibiogrammgerechtes biofilmgängiges Antibiotikum zur Verfügung steht. Nichtsdestotrotz ist auch bei prothesenerhaltender Therapie ein operatives Vorgehen notwendig. Dabei wird über einen ausreichend großen operativen Zugang ein gründliches schichtübergreifendes Débridement durchgeführt und die ursprüngliche Operationsnarbe ausgeschnitten. Nach der Entfernung aller mobilen Teile, dem intraoperativen Ausschluss einer

Prothesenlockerung und einer Spülung mittels Jetlavage sollte ein primärer Wundverschluss angestrebt werden (Mühlhofer et al. 2015).

Liegen Infektionen mit reifem Biofilm vor, also Low-grade-Infektionen und chronische Infektionen mit oder ohne Fistelung, sowie Infektionen, bei denen kein Keim isoliert wurde oder bei denen kein Biofilm-wirksames Antibiotikum zur Verfügung steht, gilt der Prothesenwechsel als Standardverfahren (Parvizi et al. 2012). Laut Mühlhofer et al. werden im Sinne eines zweizeitigen Wechsels zuerst alle Prothesenkomponenten sowie optional verwendeter Zement entfernt und ausgiebig débridiert. Da eine vollständige Entfernung des körperfremden Materials alternativlos ist, kommen eventuell Spezialverfahren zum Einsatz. Die Prothesenkomponenten werden mittels Sonikation untersucht, um bisher unentdeckte Erreger zu isolieren. Als Goldstandard hat sich ein prothesenfreies Intervall von sechs Wochen unter Antibiotikatherapie und laborchemischer Kontrolle der Infektionsparameter etabliert. Gegebenenfalls wird für diese Zeit ein Zementspacer implantiert, ein Platzhalter, der sowohl die Hypotrophie des Weichgewebes und der Muskulatur im Sinne einer Verkürzung verhindern als auch eine lokale Antibiotikaabgabe ins Gewebe bewirken soll. In der Literatur werden zudem einzeitige Prothesenwechsel und kürzere Intervallauern als Behandlungsoptionen erwogen, werden aber von Mühlhofer et al. aufgrund der höheren Rezidivraten abgelehnt (Mühlhofer et al. 2015).

Die vollständige Entfernung der Prothese im Sinne einer Girdlestone Situation kann bei Patienten mit niedrigen funktionellen Ansprüchen und Fehlen eines biofilmwirksamen Antibiotikums diskutiert werden. Die Exartikulation im Hüftgelenk ist als absolute Ultima ratio der Behandlung anzusehen (Mühlhofer et al. 2015).

Die Dauer der antibiotischen Therapie bei PPI ist Gegenstand eingehender Diskussionen. Viele erfahrene Zentren der septischen endoprothetischen Chirurgie bestimmen einen Therapiezeitraum von drei Monaten (Cobo et al. 2011; Soriano et al. 2006; Mühlhofer et al. 2015). Die Antibiose wird für zwei Wochen intravenös durchgeführt und anschließend, falls möglich, oralisiert. Ein Antibiogramm muss zur erreger- und resistenzgerechten Therapie vorliegen. Oxacillin-sensible Staphylokokken werden in der Regel mit Flucloxacillin i.v. therapiert. Liegt eine Oxacillin-Resistenz vor, kommt Vancomycin i.v. zum

Einsatz. Die insbesondere bei prothesenerhaltendem Ansatz im Vordergrund stehenden biofilmaktiven Antibiotika sind Rifampicin und Fluorchinolone, neuesten Untersuchungen zufolge auch Daptomycin und Fosfomycin (Mihailescu et al. 2014; Mühlhofer et al. 2015).

Doch auch das Gesundheitssystem steht vor einer großen Herausforderung. In den USA stiegen die Behandlungskosten für PPI von 1997 bis 2004 von 195 Millionen Dollar auf 283 Millionen Dollar (Hellmann et al. 2010). Im Jahr 2012 überstiegen die Kosten die Marke von 900 Millionen Dollar (Kapadia et al. 2016) und steigen Prognosen zufolge auf 1,6 Milliarden Dollar im Jahr 2020 an (Kurtz et al. 2012). Dabei sind allerdings nur die direkten, mit der Hospitalisierung verbundenen Kosten berücksichtigt. In einem Zentrum für Revisionsendoprothetik in London beliefen sich die durchschnittlichen Kosten für eine aseptische Revisionsoperation (n = 194) auf ca. 14.791 Euro, für eine septische Revision (n = 76) auf ca. 27.274 Euro, für eine periprothetische Fraktur (n = 24) auf ca. 22.609 Euro und für eine Dislokation (n = 11) auf ca. 13.543 Euro (Vanhegan et al. 2012). In Deutschland kostet die Versorgung eines periprothetischen Infektes 29.331,36 EUR/Patient. Davon sind lediglich 56,75 Prozent durch die G-DRG-Erstattung gedeckt (Haenle et al. 2012).

Wie oben bereits erwähnt, werden die meisten PPI, insbesondere die Low-grade Infektionen, von (wenig virulenten) Hautkeimen verursacht. Obwohl das aseptische Arbeiten im Laufe der Zeit perfektioniert wurde, beispielsweise mit dem Einsatz von speziellen Belüftungssystemen (laminar air flow) im Operationssaal, kam es bei einem Teil der Eingriffe stets zu Infektionen. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass ein gänzlich aseptisches, also steriles Operieren nicht möglich ist. Diese Überlegung wird unterstützt dadurch, dass die Einführung des routinemäßigen Einsatz einer perioperativen Antibiotikaphylaxe (PAP) dazu beitrug, die Anzahl an PPI trotz allen Regeln der Asepsis weiter zu reduzieren (Harris und Sledge 1990). Pavel und Smith wiesen bereits nach, dass eine PAP die Infektionswahrscheinlichkeit bei aseptischen Eingriffen signifikant reduziert. Einer Infektionsrate von 5 Prozent in der Placebo-Gruppe standen 2,8 Prozent in der Gruppe, die mit Cephaloridine ein Cephalosporin der 1. Generation erhalten hatte, gegenüber (Pavel und Smith 1974). Hill et al. erzielten den gleichen Effekt explizit für Hüftprothesen.

Die Anzahl der PPI reduzierte sich auf 0,9 Prozent in der Cefazolin(C1G)-Gruppe gegenüber 3,3 Prozent in der Placebo-Gruppe (Hill et al. 1981). Später wurde gezeigt, dass eine mehrtägige Antibiotikaprophylaxe mit einem Cephalosporin keinen Vorteil gegenüber einer eintägigen Antibiotikaprophylaxe bot (Mauerhan und Nelson 1994; Nelson et al. 1983). Eine mögliche Erklärung für das anhaltende Auftreten von PPI unter strenger Asepsis und die Reduktion durch eine PAP ist die Einteilung des Mikrobioms der Haut in transiente und residente Hautflora. Während erstere die oberflächlichen Hautschichten besiedelt und somit der Hautdesinfektion sehr gut zugänglich ist, werden die in den tieferen Schichten liegenden Keime durch die lokalen aseptischen Maßnahmen nicht erreicht. Aus diesem Grund ist eine PAP essentiell, um vor einer PPI mit Erregern der residenten Hautflora zu schützen.

Der Zeitpunkt der Antibiotikumsgabe hat eine hohe Bedeutung. Classen et al. zeigten dazu, dass Patienten, die ihre PAP in den letzten zwei Stunden vor der Operation erhielten, später deutlich weniger PPI erlitten, also solche, die die Prophylaxe vor oder nach dem genannten Zeitraum erhielten (Classen et al. 1992). Laut Anderson et al. sollte die PAP innerhalb der letzten Stunde vor Beginn der Operation gegeben werden (Anderson et al. 2008). Wird Cefuroxim zur PAP verwendet, sind die Infektionsraten am geringsten, wenn es zwischen 30 und 59 Minuten vor der Operation verabreicht wird (Weber et al. 2008).

Die Gruppe der Cephalosporine wurde ursprünglich für die PAP gewählt, da diese neben einer hervorragenden Wirksamkeit gegen Staphylokokken und Streptokokken eine gute Gewebegängigkeit in Weichteile und Knochen besitzen. Das 2. Generation-Cephalosporin Cefuroxim hat gegenüber Cefazolin ein auf gram-negative Bacilli erweitertes Wirkspektrum. Ob Glykopeptide wie Vancomycin oder Teicoplanin, die zusätzlich gegen MRSA wirken, einen Vorteil brächten, ist nicht ausreichend erforscht (Shuman und Malani 2011). Der routinemäßige Einsatz dieser Substanzen wird jedenfalls nicht empfohlen (Anderson et al. 2008). Diesen Erkenntnissen entsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien vor primärem Gelenkersatz die einmalige intravenöse Gabe eines Cephalosporins der 1. oder 2. Generation innerhalb der letzten Stunde (Hansen et al. 2014) bzw. zwischen 30 und 60 Minuten vor der Operation (Trampuz und Zimmerli 2006). Dabei soll sich die PAP bei aseptischen Revisionseingriffen an

TEPs nicht von derjenigen bei primären Eingriffen unterscheiden (Hansen et al. 2014).

Hinsichtlich der Resistenzlage sind neben multiresistenten Problemkeimen wie MRSA besonders die niedrig-virulenten Hautkeime wie Staph. epidermidis von Interesse. Diese Koagulase-negativen Staphylokokken sind, wie oben erläutert, für den Großteil der Low-grade-Infekte verantwortlich. Das weltweit angelegte SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm zeigte, dass in KNS-Isolaten aus unterschiedlichen Infektoci über 70 Prozent der Keime Methicillin-resistent waren (Diekema et al. 2001).

Banke et al. stellen in den letzten Jahren trotz des medizinischen Fortschritts und der Verbesserung im Outcome einen Anstieg der Inzidenz infektbedingter operativer Endoprothesenrevisionen fest (Banke et al. 2015; Tande und Patel 2014). In den USA stieg die Inzidenz der PPI im Zeitraum von 2001 bis 2009 bei implantierten Hüft-TEPs von 1,99 auf 2,18 Prozent und bei Knie-TEPs von 2,05 auf 2,18 Prozent (Kurtz et al. 2012). Diese Entwicklungen beruhen möglicherweise auf einer zunehmenden Resistenzentwicklung im Keimspektrum, was wiederum die aktuelle Standardprophylaxe in der Endoprothetik in Frage stellt.

2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Studie war es, das präoperativ auf der Haut befindliche Keimspektrum und entsprechende Resistenzmuster bei Primärimplantationen und Revisionsoperationen von Hüft- und Kniegelenksendoprothesen zu erfassen. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass die antibiotische Standardprophylaxe auf alten Vorgaben beruht und die Veränderungen im Keimspektrum sowie die Zunahme an resistenten Keimen bisher nicht ausreichend berücksichtigt wurden, insbesondere im Hinblick auf Low-grade-Infektionen, welche eine hohe Dunkelziffer haben und leicht mit aseptischen Komplikationen verwechselt werden können. Demnach soll diese Studie einen Beitrag zur Verbesserung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe und somit zur Reduktion schwerwiegender Komplikationen leisten.

Um dies zu erreichen, wurden den entsprechenden Patienten präoperativ Hautabstriche entnommen, die Keime differenziert und deren Resistenzmuster bestimmt. Ziel der Auswertung war

- die fall- und keimbezogene Darstellung der Resistenzlage für verschiedene Antibiotika(-klassen)
- die Identifikation der Unterschiede hinsichtlich der Resistenzlage zwischen Primärimplantationen und Revisionsoperationen

3 Patienten, Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die Studie umfasste Patienten, bei denen in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie des Klinikums rechts der Isar zwischen 23. August 2013 und 11. Februar 2014 eine endoprothetische Operation an Hüft- oder Kniegelenk durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden sowohl primäre Eingriffe als auch Revisionseingriffe. Alle Eingriffe waren elektive Operationen. Das Alter und Geschlecht, die genaue Diagnose, klinische Symptome, Laborbefunde, prognostische Faktoren, der Schweregrad und die Dauer der zu Grunde liegenden Erkrankung sowie Begleiterkrankungen und die derzeitige Therapie spielten keine Rolle hinsichtlich des Einschluss in die Studie. Die Patienten wurden am Morgen oder Vorabend der Operation auf eine der beiden orthopädischen Stationen 2/7 oder 2/9 stationär aufgenommen.

Ausgeschlossen wurden diejenigen Patienten, denen bereits vor dem geplanten Eingriff per Keimnachweis eine Infektion des entsprechenden Gelenks diagnostiziert worden war.

Das Kollektiv ist repräsentativ, da alle Patienten eingeschlossen wurden, die sich im oben genannten Zeitraum eines endoprothetischen Primäreingriffs oder einer aseptischen Revisionsoperation an Knie- oder Hüftgelenk unterzogen. Allerdings muss beachtet werden, dass an einem Endoprothesenzentrum der Maximalversorgung im Vergleich zu Kliniken der Grund- und Regelversorgung der Anteil an Revisionseingriffen höher ist.

3.2 Probenentnahme

Die Probenentnahme erfolgte per Hautabstrich. Für die Probenentnahme wurde ein konventionelles, kommerziell erhältliches, steriles Abstrichbesteck (REF 09.551.8066) der Firma nerbe plus, Daimlerstr. 3, 21423 Winsen/Luhe, verwendet. Es beinhaltet einen Kunststoffstab mit Viskose-Tupfer und ein Kunststoffröhrchen mit Amies-Transport-Medium. Das Abstrichbesteck weist eine blaue Farbkodierung auf. Die betroffenen Patienten wurden kurz vor oder während der morgendlichen Visite zwischen 6:45 Uhr und 7:30 Uhr in ihren Zimmern aufgesucht. Der Untersucher desinfizierte sich kurz vor oder nach

Betreten des Zimmers ausgiebig die Hände. Das Operationsgebiet wurde entkleidet, ohne vom Untersucher berührt zu werden.

Die Packung des Abstrichbestecks wurde lediglich wenige Zentimeter geöffnet, so dass der Kunststoffstab an seinem Stopfen herausgenommen werden konnte. Anschließend wurde die Probe entnommen, indem der Untersucher den Wattetupfer ohne abzusetzen fünfmal entlang der zu erwartenden Schnittführung abstrich. Abhängig von Prothesentyp und Operateur wurden für die Implantationen primärer Hüft-Totalendoprothesen der direkte anteriore, der anterolaterale oder in wenigen Fällen der laterale Zugang verwendet. Beim direkten anterioren Zugang (DAA=direct anterior approach), einer Modifikation des Smith-Peterson-Intervalls, verläuft der Hautschnitt von einem Punkt in etwa 4 cm distal und lateral der Spina iliaca anterior superior (SIAS) ca. 6-7 cm nach distal parallel zu einer gedachten Linie zwischen SIAS und Caput fibulae (Nöth et al. 2012; Rachbauer 2005). Der Hautschnitt des anterolateralen Zugangs im Sinne eines modifizierten Watson-Jones-Intervalls beginnt am vorderen Tuberculum des Trochanter majors und zieht in etwa 6-7 cm in Richtung der SIAS, wobei ein Viertel des Schnitts über dem Trochanter liegt und drei Viertel proximal davon (Bertin und Röttinger 2004; Jerosch et al. 2006). Beim lateralen Zugang wird der Hautschnitt über dem Trochanter major gesetzt. Mit einer Länge zwischen 5 und 11 cm läuft er parallel zur Beinachse auf Höhe des Acetabulums und reicht in Projektion vom oberen bis zum unteren Pfannenrand (Roth et al. 2006). Der Verteilung innerhalb des Patientenkollektivs ist in Kapitel 4.1.1, Tab. 3 angegeben. Zur Versorgung mit primärer Knie-Totalendoprothese wurde der anteromediale Zugang benutzt. Der auch als mediale Payr-Schnitt bekannte Zugang geht von der medialen Begrenzung der Quadrizepssehne ungefähr sieben cm oberhalb der Patella aus, verläuft geschwungen um den medialen Rand der Patella und reicht distal bis zur medialen Begrenzung der Tuberositas tibiae. Im Zuge von Revisionseingriffen wählte man die vorbestehenden Zugänge, um keine weiteren Operationsnarben zu erzeugen. Die Abstriche wurden dementsprechend vorgenommen.

Im Anschluss wurde das Versandröhrchen geöffnet, der Kunststoffstab mit der Probe eingeführt und der Pfropfen fest verschlossen. Während des gesamten Vorgangs wurde darauf geachtet, die Probe nicht zu kontaminieren. Die Probe

und ein zugehöriger Auftragsschein wurden mit Patientenaufklebern versehen. Auf dem Schein wurden schließlich Datum und Uhrzeit der Probenentnahme, die anstehende Operation, die Entnahmestelle und der Hinweis angegeben, dass bisher keine antibiotische Therapie stattgefunden hatte. Zudem wurde um die Ausdifferenzierung und Resistenzspektren aller Keime gebeten.

Nach Beendigung aller Abstriche des jeweiligen Tages wurden die Proben unmittelbar und zusammen mit den entsprechenden Auftragsscheinen mit der hausinternen Rohrpost zur Auswertung an das Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TU München, Trogerstr. 30, 81675, geschickt.

3.3 Mikrobiologische Untersuchungen

Die Identifizierung der Keime und die Testung von Resistenzen auf Antibiotika wurde am Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TU München, Trogerstr. 30, 81675, durchgeführt.

3.3.1 Annahme, Anlage und Ablesung der Probe

Im Zuge der Probenannahme wurde das Kunststoffröhrchen der Probe beschriftet und der Auftrag in EDV des Labors eingegeben. Die Beschriftung bestand aus einer Abkürzung für den entsprechenden diagnostischen Arbeitsplatz, einer Identifikationsnummer und einer Abkürzung für die Art der Probe.

Die Anlage und Bearbeitung des Probenmaterials erfolgte in einer Laminar-Flow-Werkbank. Zuerst wurden die beiden Flüssigkeiten, Thioglykat-Lösung und Traubenzucker-Bouillon, zur Anreicherung mit dem Abstrichtupfer der Originalprobe beimpft. Anschließend wurde der Abstrichtupfer für die erste Fraktion der Ausstriche auf den folgenden Nährstoffmedien der Firma BD, Tullastr. 8-12, 69126 Heidelberg, benutzt: Columbia-Blut-Agar mit fünf Prozent Schafsblut, Kochblut-Agar, MacConkey-Agar und ein weiterer Columbia-Blut-Agar. Die zweite und dritte Fraktion wurden mit verschiedenen Seiten eines sterilen Glasspatels ausgestrichen. Die Bebrütung der Agar-Platten erfolgte bei 36 ± 1 °C in Raumluft. Die Kochblut-Agar-Platte wurde in einem Schrank mit einem fünfprozentigen CO₂-Anteil der Luft ebenfalls bei 36 ± 1 °C bebrütet. Die

erste Ablesung der Platten wurde nach einer Bebrütungszeit von 24 Stunden von einer MTA durchgeführt. Auf diese Weise erfolgten anhand der Morphologie eine grobe Klassifizierung der Keime und die Zuweisung zu einem weiteren Arbeitsplatz, um die Keime zu identifizieren und auf Resistenzen gegen Antibiotika zu überprüfen. Die Anforderung der weiteren Diagnostik wurde in der Labor EDV festgehalten.

3.3.2 Keimidentifizierung: MALDI-TOF MS

Zur Identifizierung der Keime wurde zum einen das MALDI Biotyper System der Firma Bruker Daltonik GmbH, Fahrenheitstraße 4, 28359 Bremen, verwendet. Zur Vorbereitung wurde eine einzelne Kolonie bzw. ein Anteil einer einzelnen Kolonie eines Keimisolats mit Hilfe eines handelsüblichen Zahnstochers von der Agar-Platte auf ein Feld (Target) der sogenannten Target Plate, eines Probenträgers, aufgetragen. Nachdem das Probenmaterial getrocknet war, wurde ein μl der sogenannten Matrix darauf pipettiert. Die Matrix bestand aus einer 10mg/ml-Lösung von CHCA (α -Cyano-4-hydroxycinnamic acid). Eine Target Plate umfasste 96 Felder. Die beladene und getrocknete Target Plate wurde in das System eingelegt und die Identifikationsnummern der Proben in die zugehörige Software eingegeben. Über die Software wurde die Messung gestartet. Beim zugrunde liegenden MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry) Verfahren ionisiert ein Laser Proteine und Peptide der Probe im Vakuum des Geräts. Die geladenen Moleküle werden von einem elektromagnetischen Feld beschleunigt und nach unterschiedlichen Flugzeiten von einem Detektor registriert. Mit Hilfe des Quotienten von Masse zu Ladung der Proteine und Peptide wird ein spezifisches Massenspektrum des Keims ermittelt (Seng et al. 2009). Mittels Datenbankabgleich identifizierte das System anhand des Spektrums den aufgetragenen Keim und übermittelte die Daten an die EDV des Instituts.

3.3.3 Keimidentifizierung und Antibiotika-Resistenztestung: VITEK 2 XL

Weiterhin stand das VITEK 2 XL System der Firma bioMérieux Deutschland GmbH, Weberstraße 8, 72622 Nürtingen, für die Identifizierung der Keime zur Verfügung. Dieses System konnte zudem in einem Arbeitsgang die Antibiotikaresistenzen testen. Auch für die durch das MALDI-TOF MS System

identifizierten Keime wurde ein solches Antibiogramm mit Hilfe des VITEK 2 XL Systems erstellt. In diesen Fällen wurden die Identifikation und das entsprechende Antibiogramm eines Keims automatisch über die Labor-EDV zusammengeführt. Zunächst mussten die Carrier, Transportschlitten für die Testkarten, beladen werden. Dies geschah an der Smart Carrier Station, einem Computer, der die eingegebenen Informationen auf einen Computerchip des Carriers übertrug, mit angeschlossenem Barcode-Scanner. Pro Probe wurden zwei Röhrchen auf den Carrier gestellt. Das Röhrchen für die Identifizierung des Keims enthielt eine Keimsuspension, die mit Hilfe des VITEK 2 DENSICHECK der Firma bioMérieux Deutschland GmbH auf einen McFarland-Standard von 0,5 bis 0,63 für die zu testenden gram-negativen und gram-positiven Stäbchen eingestellt wurde. Dazu wurden 2,5 ml 0,45-prozentige Natriumchlorid-Lösung und ein Vortexmischer verwendet. Neben das erste Röhrchen wurde ein zweites leeres Röhrchen gestellt, in dem das System die Keimsuspension für die Resistenztestung später automatisch zusammen pipettierte. Anschließend wurden die beiden entsprechenden Testkarten für die Identifizierung sowie für die Antibiotika-Resistenztestung so im Carrier platziert, dass die Transferpipetten der Karten in die Röhrchen hingen. Wurde ein Keim anderweitig identifiziert, wurde nur die Testkarte zur Resistenztestung eingelegt, aber beide Röhrchen wie oben beschrieben eingestellt. Die Testkarten enthielten jeweils 64 Nöpfchen mit biochemischen Tests zur Identifizierung bzw. verschiedene Antibiotika in aufsteigenden Konzentrationen zur Resistenztestung (Pérez-Vázquez et al. 2001). Der beladene Carrier wurde in das VITEK 2 XL System gestellt und die Messung begann automatisch. Im Rahmen der Identifizierung detektierte das System den Farbumschlag, um eine stattgefundenene Reaktion nachzuweisen. Die kolorimetrisch ermittelten Werte wurden in einem Profil abgelegt, anhand dessen das System mittels Datenbankabgleich den Keim identifizierte. Zur Antibiotika-Resistenztestung wurde das Keimwachstum in den verschiedenen Antibiotika unterschiedlicher Konzentrationen per Transmissionsmessung im Vergleich zu einer Wachstumskontrolle bestimmt. Das System benutzte einen spezifischen Algorithmus, um die minimale Hemmkonzentration (MHK) aus den Rohdaten zu ermitteln. Anschließend erfolgte die Einteilung in die Kategorien sensibel, intermediär und resistent. Eine auf einer Datenbank basierende Analysesoftware, das Advanced Expert System, trug zur Interpretation und

Auswertung der Messergebnisse bei. Die Ergebnisse wurden an die Labor-EDV und nach Validierung durch einen Arzt an das EDV-System des Klinikums übermittelt. Die standardmäßig getesteten Antibiotika sind in Tab. 1 dargestellt.

Penicillin*	Oxacillin**	β-Lactamase-Test***	Erythromycin	Clindamycin
Cotrimoxazol	Gentamicin	Tobramycin	Vancomycin	Ciprofloxazin
Levofloxazin	Moxifloxazin	Tetrazykline	Rifampicin	Fosfomycin
Linezolid	Fusidinsäure			
*stellvertretend für alle Penicilline, Aminopenicilline und Acylaminopenicilline				
**stellvertretend für alle Isoxazolylpenicilline, Cephalosporine und Carbapeneme				
***stellvertretend für die Kombinationen aus Penicillin/Aminopenicillin/Acylaminopenicillin und einem β-Lactamase-Inhibitor				

Tab. 1 Antibiotika-Resistenztestung: Standardmäßig getestete Antibiotika

3.4 Statistische Methoden

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 22.0.0.0 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Zur Darstellung der deskriptiven Daten wurden absolute und relative Häufigkeit sowie zum Teil Mittelwert und Standardabweichung genutzt. Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die relative Häufigkeit der Keimresistenzen bivariat für die Art des Gelenks und die Art des Eingriffs ermittelt. Für die Häufigkeiten wurde das 95-prozentige Konfidenzintervall (95%-KI) bestimmt, wodurch der Bereich beschrieben wird, in dem der wahre Wert der ermittelten Häufigkeit mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit liegt. Der Pearson-Chi-Quadrat-Test und Unsicherheitskoeffizient dienten zur Überprüfung der Unabhängigkeit zwischen primärem und Revisionseingriff.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Patientenkollektiv

In diese Studie wurden 155 Patienten eingeschlossen. Dabei waren Frauen und Männer in etwa gleich verteilt. Es wurden deutlich mehr primäre als Revisionseingriffe durchgeführt.

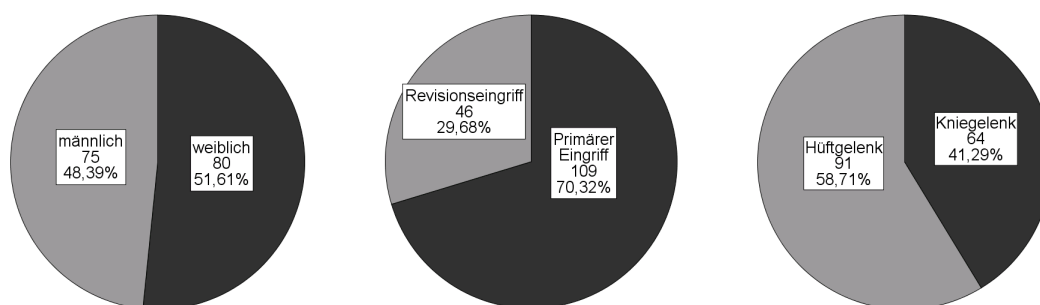


Abb. 1 Verteilungen von Geschlecht, Eingriff und Gelenk

Es wurde häufiger am Hüftgelenk als am Kniegelenk operiert. Siehe dazu Abb. 1.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 65,0 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,8 Jahren. Der jüngste Patient war 22 und der Älteste 87 Jahre alt. Die Altersverteilung ist in Abb. 2 dargestellt.

Gelenk	Primäre Eingriffe (Prozent)	Revisionseingriffe (Prozent)	Gesamtsumme (Prozent)
Kniegelenk	45(70,3)	19(29,7)	64(100)
Hüftgelenk	64(70,3)	27(29,7)	91(100)

Tab. 2 Verteilung der Eingriffe bei Knie- und Hüftgelenk

Die relative Verteilung von primären und Revisionseingriffen war für Knie- und Hüftgelenk identisch (Tab. 2).

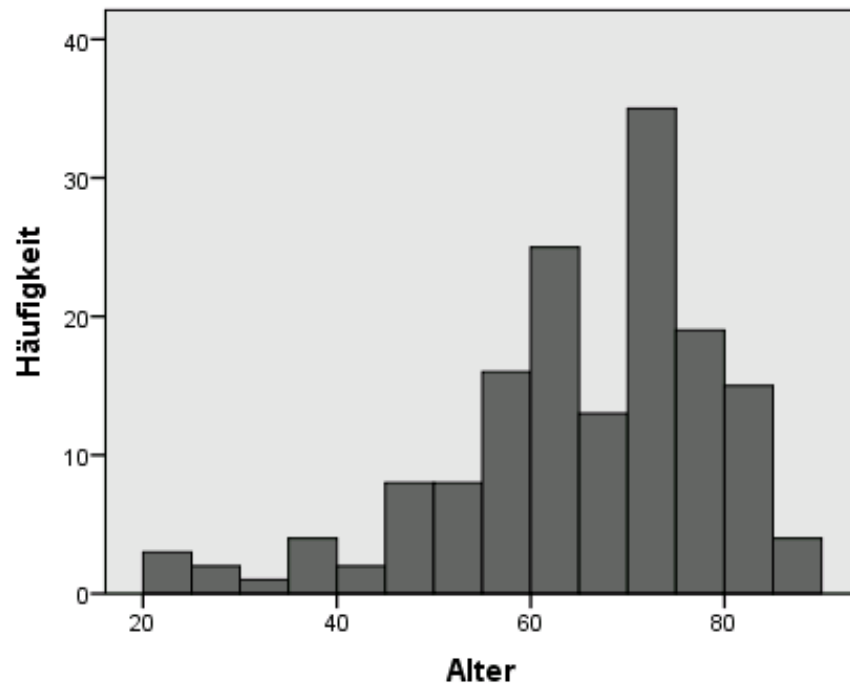


Abb. 2 Histogramm zur Altersverteilung

Am Hüftgelenk wurde bei primären Eingriffen am häufigsten der direkte anteriore Zugang benutzt, bei Revisionseingriffen dagegen der anterolaterale (Tab. 3).

Zugang	Primäre Eingriffe (Prozent)	Revisionseingriffe (Prozent)
Direkter anteriorer Zugang	37 (58,7)	1 (3,8)
Anterolateraler Zugang	25 (39,7)	17 (65,4)
Lateraler Zugang	1 (1,6)	8 (30,8)
Gesamt	63 (100)	26 (100)

Tab. 3 Zugangswege am Hüftgelenk

4.1.2 Keime

Im Zuge der mikrobiologischen Diagnostik wurde bei 150 Patienten mindestens ein Keim entdeckt, fünf Patienten blieben ohne jeden Keimnachweis. Durchschnittlich trug jeder Patient 1,6 Keime an der Stelle des Operationsgebietes auf der Haut, der Median lag bei einer Keimzahl=1. Die Häufigkeitsverteilung der pro Patient gefundenen Keime ist in Tab. 4 angegeben.

Keimzahl	Häufigkeit (Prozent)
0	5 (3,2)
1	73 (47,1)
2	54 (34,8)
3	21 (13,5)
4	1 (0,6)
5	1 (0,6)
Gesamtsumme	155 (100)

Tab. 4 Keimzahl pro Patient

Insgesamt wurden 253 Keime gefunden, deren Auftrittshäufigkeit in Tab. 5 dargestellt ist. Die fünf aufgeführten Koagulase-negativen Staphylokokken traten am häufigsten auf und wurden einzeln ausgewertet. Die restlichen 28 Keime wurden in der Kategorie Sonstige zusammengefasst. Darunter befanden sich u.a. weitere KNS-Stämme, Acinetobacter spp. und zweimal Staphylococcus aureus.

Keim	Häufigkeit (Prozent mit 95%-KI)	Anteil Patienten mit Keim in Prozent mit 95%-KI
Staph. epidermidis	88 (34,8 ±5,9)	56,8 ±7,8
Staph. hominis	66 (26,1 ±5,4)	42,6 ±7,8
Staph. haemolyticus	36 (14,2 ±4,3)	23,2 ±6,6
Staph. capitis	23 (9,1 ±3,5)	14,8 ±5,6
Staph. warneri	12 (4,7 ±2,6)	7,7 ±4,2
Sonstige	28 (11,1 ±3,9)	18,1 ±6,1
Gesamt	253 (100)	

Tab. 5 Keimspektrum

4.1.3 Beispiel-Resistenzspektren

Pro regulärem Operationstag wurden zwischen null und vier Fälle aufgenommen. In Tabellen 6 und 7 sind beispielhaft die Keime und deren

Resistenzen gegen Antibiotika aufgeführt, die an zwei Tagen mit je vier Fällen differenziert wurden.

ID	Keime	Resistenzen
11	Staph. epidermidis	Penicillin, Makrolide, Fusidinsäure
	Staph. haemolyticus	Tetrazyklin, Fusidinsäure
12	Staph. epidermidis	Penicillin, Tetrazyklin, Fusidinsäure
	Staph. capitis	-
13	Staph. epidermidis	Penicillin, Fusidinsäure
	Staph. haemolyticus	Penicillin, Makrolide, Clindamycin, Aminoglykoside, Tetrazyklin
	Sonstige	Makrolide
14	Staph. hominis	Penicillin, Makrolide
	Staph. capitis	Penicillin
	Sonstige	Penicillin, Oxacillin, Ampicillin+Sulbactam

Tab. 6 Keime und deren Resistenzen am 29.08.2013

ID	Keime	Resistenzen
152	Staph. epidermidis	Tetrazyklin
	Staph. hominis	Penicillin, Makrolide
153	Staph. epidermidis	Penicillin, Tetrazyklin, Fusidinsäure
	Staph. haemolyticus	Penicillin, Fusidinsäure
154	Staph. epidermidis	Penicillin, Makrolide
	Staph. hominis	Tetrazyklin, Linezolid
	Staph. haemolyticus	-
155	Staph. epidermidis	Penicillin, Tetrazyklin
	Staph. hominis	Makrolide, Tetrazyklin

Tab. 7 Keime und deren Resistenzen am 11.02.2014

4.2 Fallbezogene Antibiotikaresistenzen

In diesem Abschnitt werden die Häufigkeiten der Antibiotikaresistenzen fallbezogen bzw. patientenbezogen dargestellt (Tab. 8). Sobald ein Patient einen resistenten Keim trug, wurde der Fall der Kategorie resistent zugeteilt. Als „Intermediär“ klassifizierte Keime wurden für resistent befunden.

4.2.1 Resistenzen – Gesamt

Sowohl gegenüber Oxacillin als auch gegenüber der Kombination aus Ampicillin und Sulbactam war einzeln betrachtet je etwa ein Drittel der Patienten

Antibiotikum bzw. Antibiotikaklasse	Anzahl resistenter Fälle (Prozent mit 95%-KI)	Anzahl sensibler Fälle (Prozent mit 95%-KI)
Oxacillin*	52 (34,7 ±7,6)	98 (65,3 ±7,6)
Penicillin**	116 (77,3 ±6,7)	34 (22,7 ±6,7)
Ampicillin + Sulbactam***	48 (32,0 ±7,5)	102 (68,0 ±7,5)
Makrolide	87 (58,0 ±7,9)	63 (42,0 ±7,9)
Clindamycin	43 (28,7 ±7,2)	107 (71,3 ±7,2)
Aminoglykoside	23 (15,3 ±5,8)	127 (84,6 ±5,8)
Chinolone	21 (14,0 ±5,6)	129 (86,0 ±5,6)
Tetrazyklin	63 (42,0 ±7,9)	87 (58,0 ±7,9)
Rifampicin	3 (2,0 ±2,2)	146 (98,0 ±2,2)
Linezolid	1 (0,7 ±1,3)	149 (99,3 ±1,3)
Fusidinsäure	48 (32,2 ±7,5)	101 (67,8 ±7,5)
Vancomycin	0 (0)	150 (100)
*stellvertretend für alle Isoxazolylicilline, Cephalosporine und Carbapeneme		
**stellvertretend für alle Penicilline, Aminopenicilline und Acylaminopenicilline		
***stellvertretend für die Kombinationen aus Penicillin/Aminopenicillin/Acylaminopenicillin und einem β -Lactamase-Inhibitor		

Tab. 8 Fallbezogene Antibiotikaresistenzen – Gesamt

resistent. Dagegen wiesen die Reserveantibiotika Vancomycin und Linezolid sowie das für die Therapie bedeutsame Rifampicin fast keine Resistenzen auf. Gegen Penicilline ohne β -Lactamase-Inhibitor und Makrolide wurden in mehr als der Hälfte der Fälle Resistenzen ermittelt. Für Aminoglykoside (15,3 ±5,8

Prozent) und Chinolone (14,0 ±5,6 Prozent) war das hingegen seltener der Fall. Auch gegenüber Clindamycin (28,7 ±7,2Prozent) und Fusidinsäure (32,2 ±7,5 Prozent) war ein erheblicher Teil der Patienten resistent.

4.2.2 Oxacillin-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	19 (42,2 ±14,4)	26 (57,8 ±14,4)	45 (100)
	Revisionseingriff	6 (35,3 ±22,7)	11 (64,7 ±22,7)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	15 (24,2 ±10,7)	47 (75,8 ±10,7)	62 (100)
	Revisionseingriff	12 (46,2 ±19,2)	14 (53,8 ±19,2)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	34 (31,8 ±8,8)	73 (68,2 ±8,8)	107 (100)
	Revisionseingriff	18 (41,9 ±14,7)	25 (58,1 ±14,7)	43 (100)

Tab. 9 Oxacillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Tab. 9 zeigt, dass ein Teil der Patienten mit primärem und mehr noch mit Revisionseingriff Resistenzen gegen Oxacillin aufwies. Ein signifikanter Unterschied existierte jedoch nicht ($p=0,241$).

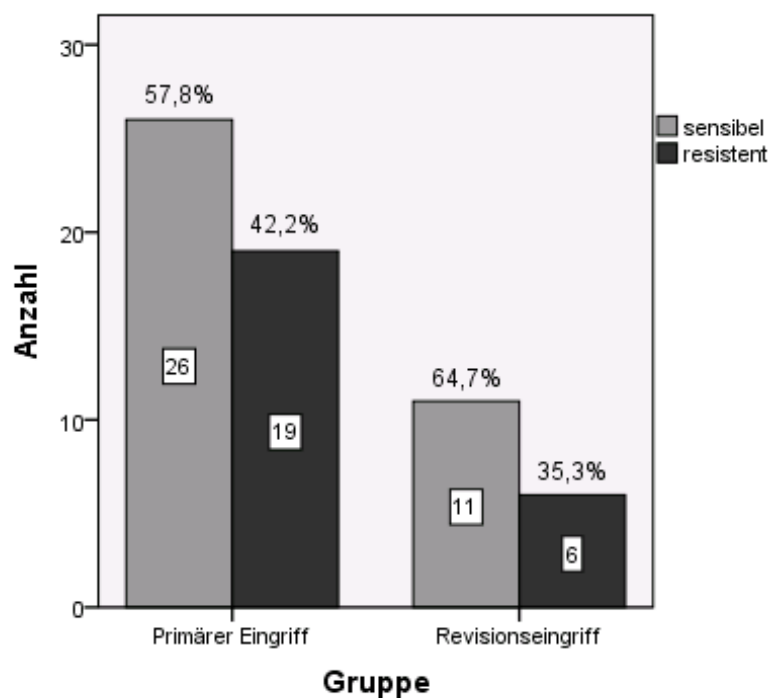


Abb. 3 Oxacillin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

Einzel betrachtet war das auch am Kniegelenk mit $35,3 \pm 22,7$ vs. $42,2 \pm 14,4$ Prozent der Fall (Abb. 3). Am Hüftgelenk zeigte sich hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Eingriffen mit $46,2 \pm 19,2$ gegenüber $24,2 \pm 10,7$ Prozent ($p=0,042$) (Abb. 4).

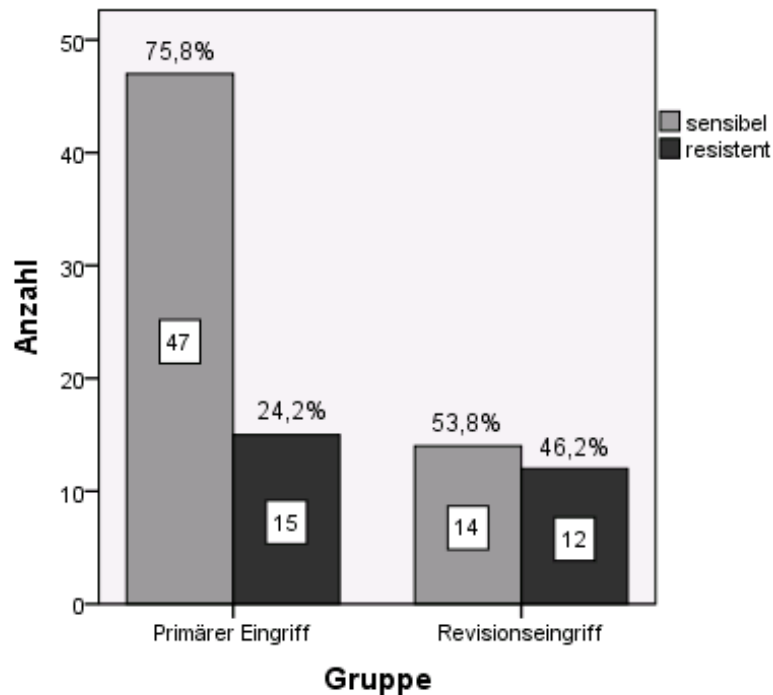


Abb. 4 Oxacillin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.3 Penicillin-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	37 (82,2 \pm 11,2)	8 (17,8 \pm 11,2)	45 (100)
	Revisionseingriff	12 (70,6 \pm 21,7)	5 (29,4 \pm 21,7)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	45 (72,6 \pm 11,1)	17 (27,4 \pm 11,1)	62 (100)
	Revisionseingriff	22 (84,6 \pm 13,9)	4 (15,4 \pm 13,9)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	82 (76,6 \pm 8,0)	25 (23,4 \pm 8,0)	107 (100)
	Revisionseingriff	34 (79,1 \pm 12,2)	9 (20,9 \pm 12,2)	43 (100)

Tab. 10 Penicillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Die Patienten trugen in hoher Zahl Penicillin-resistente Keime, so dass sich kein signifikanter Unterschied zwischen primären und Revisionseingriffen ergab

($p=0,747$) (Tab. 10). Auch einzeln betrachtet, traf das bei Knie- und Hüftgelenken zu (Abb. 5 und Abb. 6).

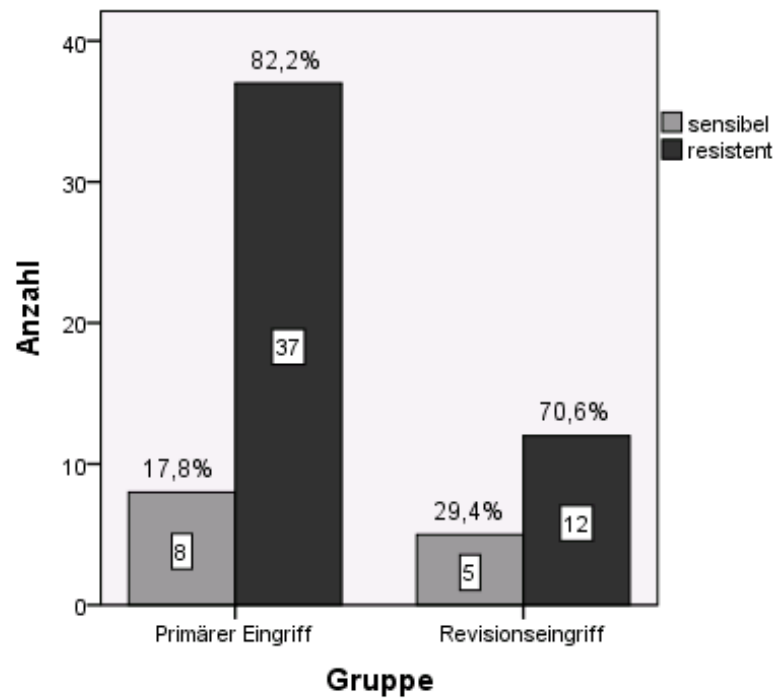


Abb. 5 Penicillin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

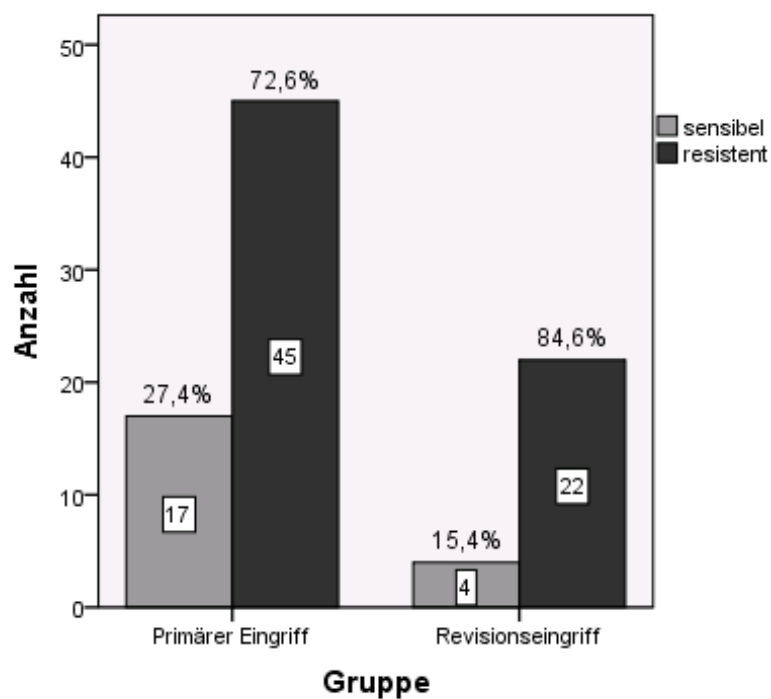


Abb. 6 Penicillin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.4 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	17 (37,8 ±14,2)	28 (62,2 ±14,2)	45 (100)
	Revisionseingriff	6 (35,3 ±22,7)	11 (64,7 ±22,7)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	14 (22,6 ±10,4)	48 (77,4 ±11,1)	62 (100)
	Revisionseingriff	11 (42,3 ±19,0)	15 (57,7 ±19,0)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	31 (29,0 ±8,6)	76 (71,0 ±8,6)	107 (100)
	Revisionseingriff	17 (39,5 ±14,6)	26 (60,5 ±14,6)	43 (100)

Tab. 11 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

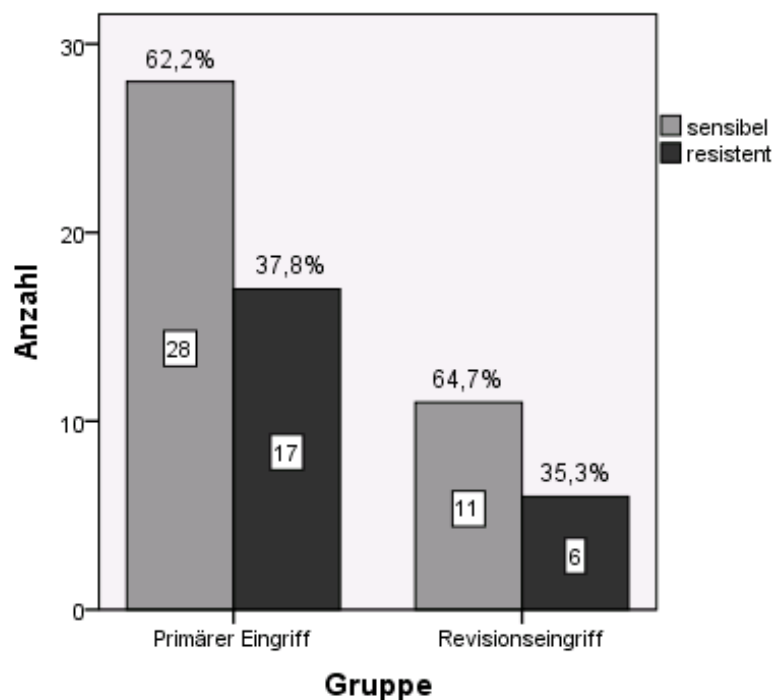


Abb. 7 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

Bei der Ampicillin+Sulbactam-Gesamtresistenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen primären und Revisionseingriffen. Es zeigten sich jedoch relativ hohe Resistenzzahlen mit 29,0 ±8,6 bzw. 39,5 ±14,6 Prozent (Tab. 11). Außerdem gab es bei der Hüfte relativ gesehen ca. doppelt so viele resistente Fälle bei Revisionseingriffen wie bei primären Eingriffen (Abb. 8).

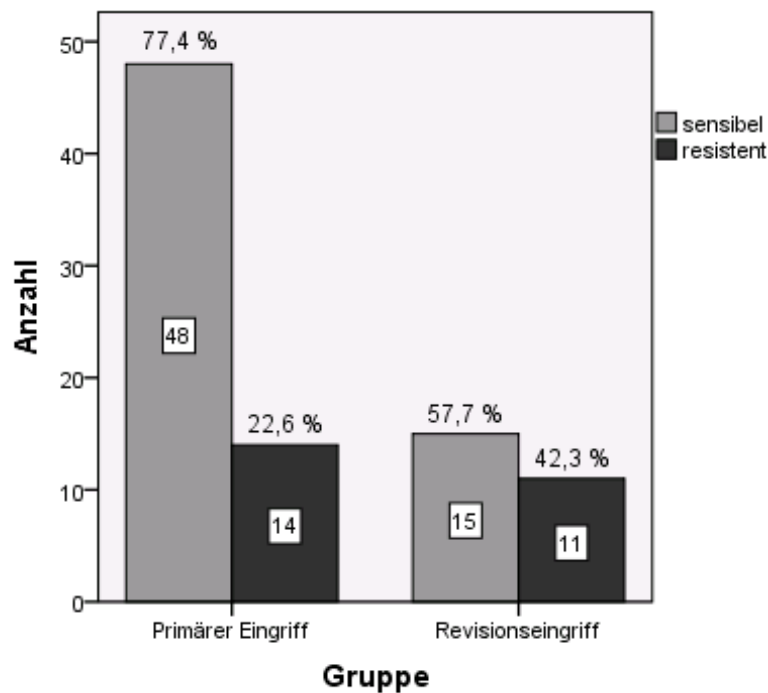


Abb. 8 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.5 Makrolid-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	26 (57,8 ±14,4)	19 (42,2 ±14,4)	45 (100)
	Revisionseingriff	10 (58,8 ±23,4)	7 (41,2 ±23,4)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	35 (56,5 ±12,3)	27 (43,5 ±12,3)	62 (100)
	Revisionseingriff	16 (61,5 ±18,7)	10 (38,5 ±18,7)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	61 (57,0 ±9,4)	46 (43,0 ±9,4)	107 (100)
	Revisionseingriff	26 (60,5 ±14,6)	17 (39,5 ±14,6)	43 (100)

Tab. 12 Makrolid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Hinsichtlich der Makrolid-Resistenz ergaben sich mit jeweils ca. 60 Prozent verhältnismäßig hohe Resistenzraten für primäre sowie Revisionseingriffe (Tab. 12). Ebenso wenig zeigten sich an den Gelenken einzeln betrachtet signifikante Unterschiede.

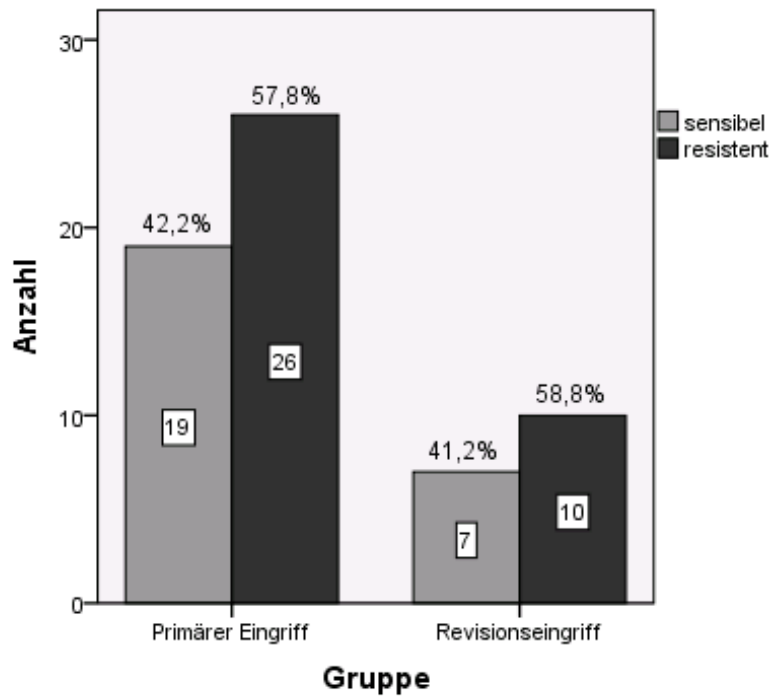


Abb. 9 Makrolid-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

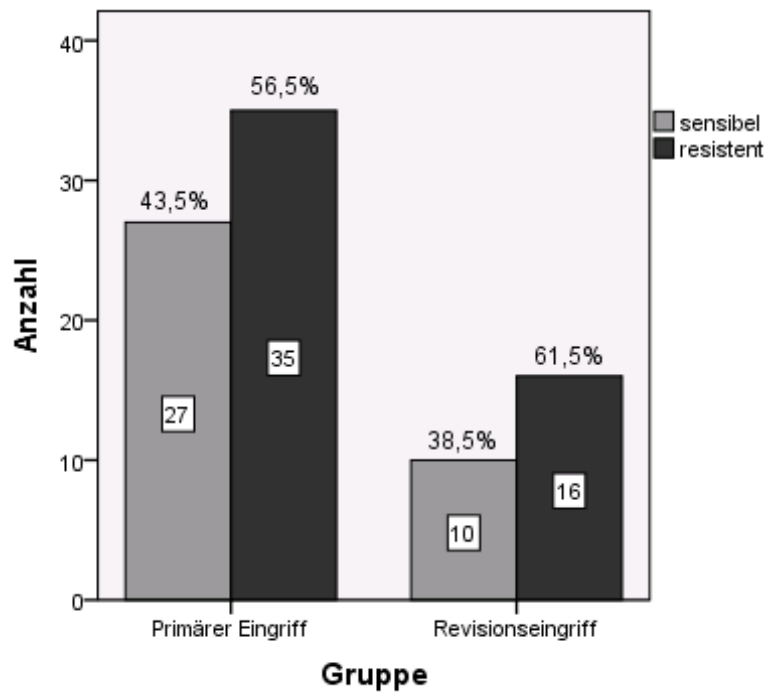


Abb. 10 Makrolid-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.6 Clindamycin-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	8 (17,8 ±11,2)	37 (82,2 ±11,2)	45 (100)
	Revisionseingriff	8 (47,1 ±23,7)	9 (52,9 ±23,7)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	18 (29,0 ±11,3)	44 (71,0 ±11,3)	62 (100)
	Revisionseingriff	9 (34,6 ±18,3)	17 (65,4 ±18,3)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	26 (24,3 ±8,1)	81 (75,7 ±8,1)	107 (100)
	Revisionseingriff	17 (39,5 ±14,6)	26 (60,5 ±14,6)	43 (100)

Tab. 13 Clindamycin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

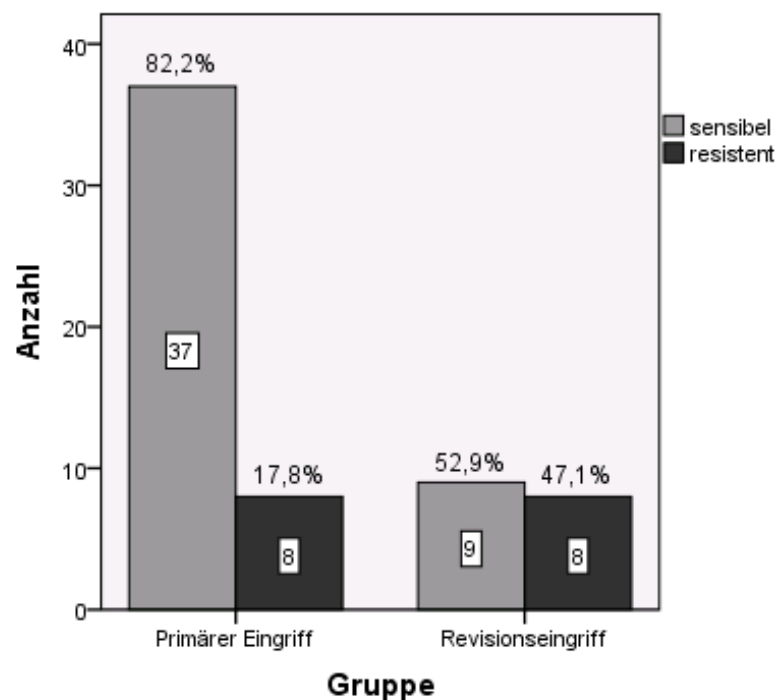


Abb. 11 Clindamycin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

Gesamt betrachtet war die Clindamycin-Resistenzrate bei Revisionseingriffen 15 Prozent höher als bei primären Eingriffen ($p > 0,05$) (Tab. 13). Am Kniegelenk zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied ($p = 0,02$). Dabei gab es in beiden Gruppen jeweils acht resistente Fälle, was in der Revisionsgruppe einem Anteil von 47,1 ±23,7 Prozent und in der Primär-Eingriff-Gruppe lediglich einem Anteil von 17,8 ±11,2 Prozent entsprach (Abb. 11). Am Hüftgelenk ergab

sich hinsichtlich der Clindamycin-Resistenz kein wesentlicher Unterschied (Abb. 12).

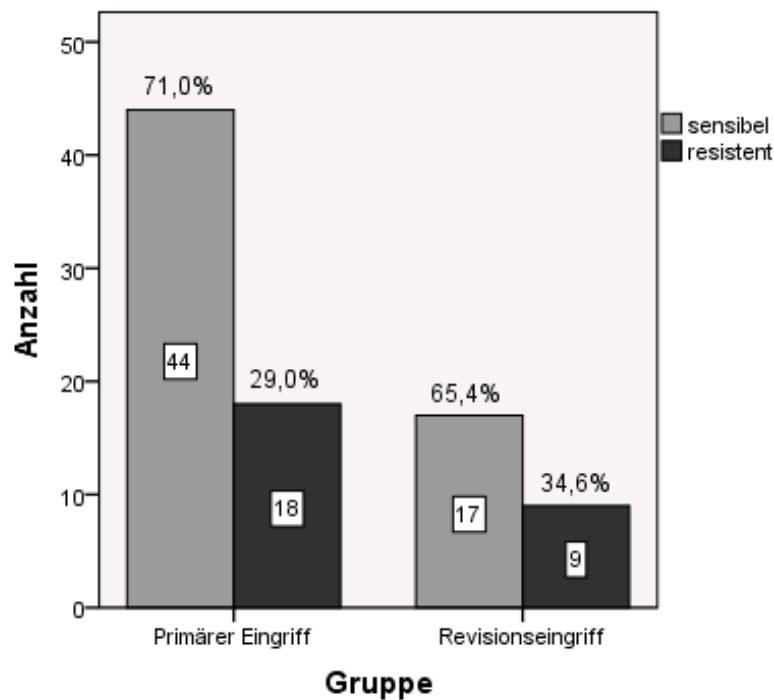


Abb. 12 Clindamycin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.7 Aminoglykosid-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	6 (13,3 ±9,9)	39 (86,7 ±9,9)	45 (100)
	Revisionseingriff	2 (11,8 ±15,3)	15 (88,2 ±15,3)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	5 (8,1 ±6,8)	57 (91,9 ±6,8)	62 (100)
	Revisionseingriff	10 (38,5 ±18,7)	16 (61,5 ±18,7)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	11 (10,3 ±5,8)	96 (89,7 ±5,8)	107 (100)
	Revisionseingriff	12 (27,9 ±13,4)	31 (72,1 ±13,4)	43 (100)

Tab. 14 Aminoglykosid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Was die Aminoglykoside angeht zeigte sich schon bei der Gesamtresistenz ein erheblicher Unterschied zwischen Revisions- und primären Eingriffen ($p=0,007$) (Tab. 14). Während am Kniegelenk der Anteil an resistenten Fällen bei primären Eingriffen sogar leicht höher war (Abb. 13), unterschieden sich die beiden Gruppen an der Hüfte signifikant ($p=0,001$). Einer Resistenzrate von 38,

5 ±18,7 Prozent bei Revision stand eine Rate von 8,1 ±6,8 Prozent bei primärem Eingriff gegenüber (Abb. 14).

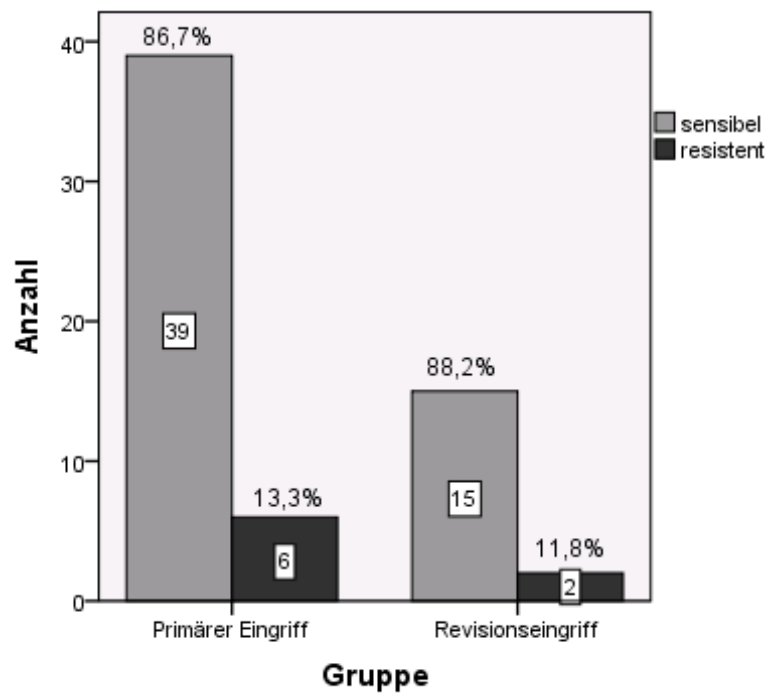


Abb. 13 Aminoglykosid-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

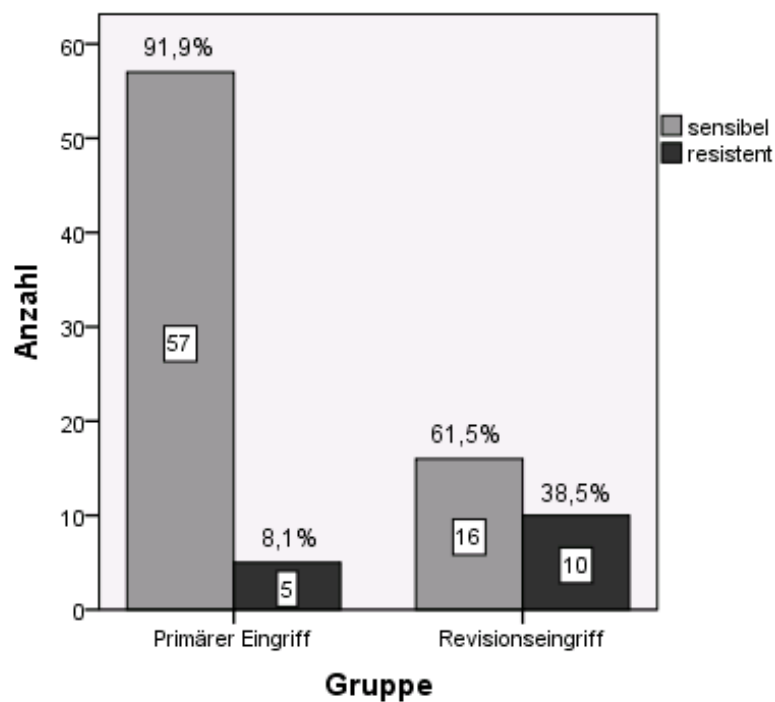


Abb. 14 Aminoglykosid-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.8 Fluorchinolon-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	7 (15,6 ±10,6)	38 (84,4 ±10,6)	45 (100)
	Revisionseingriff	2 (11,8 ±15,3)	15 (88,2 ±15,3)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	5 (8,1 ±6,8)	57 (91,9 ±6,8)	62 (100)
	Revisionseingriff	7 (26,9 ±17,0)	19 (73,1 ±17,0)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	12 (11,2 ±6,0)	95 (88,8 ±6,0)	107 (100)
	Revisionseingriff	9 (20,9 ±12,2)	34 (79,1 ±12,2)	43 (100)

Tab. 15 Fluorchinolon-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

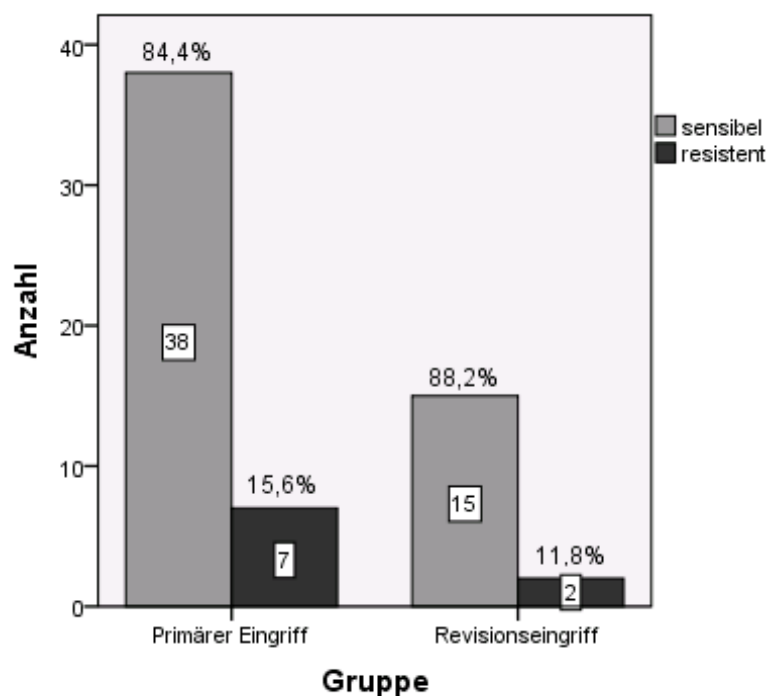


Abb. 15 Fluorchinolon-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

Bei den Fluorchinolonen zeigen sich in der Revisionsgruppe fast doppelt so viele (20,9 ±12,2 vs. 11,2 ±6,0 Prozent; $p=0,12$) wie bei primärem Eingriff (Tab. 15). Auch hier zeigte sich ein signifikantes Ergebnis nur am Hüftgelenk ($p=0,02$). Dabei verdreifachte sich die Resistenzrate bei Revisionseingriffen (Abb. 16). Am Kniegelenk konnte dagegen eine leicht reduzierte Resistenzrate bei Revisionspatienten ausgemacht werden (Abb. 15).

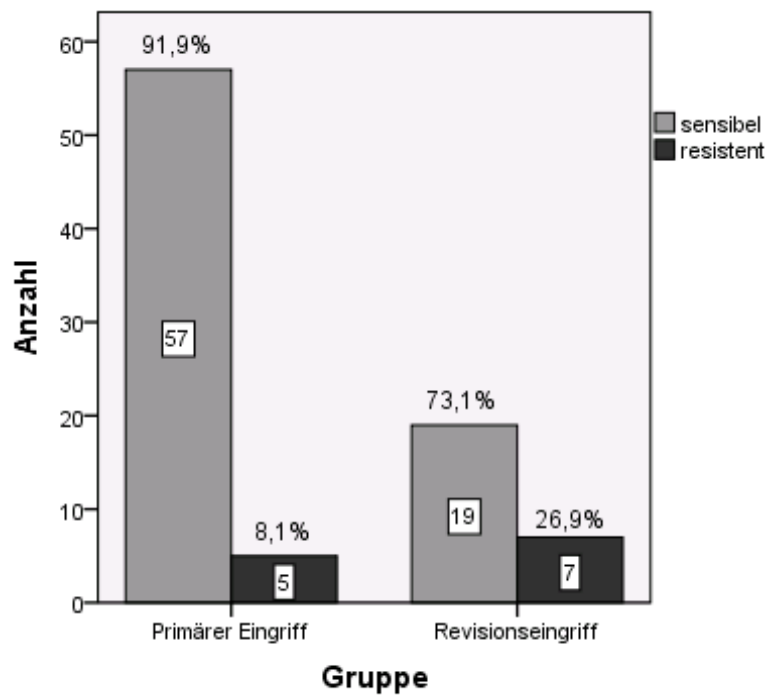


Abb. 16 Fluorchinolone-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.9 Tetrazyklin-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	16 (35,6 ±14,0)	29 (64,4 ±14,0)	45 (100)
	Revisionseingriff	9 (52,9 ±23,7)	8 (47,1 ±23,7)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	28 (45,2 ±12,4)	34 (54,8 ±12,4)	62 (100)
	Revisionseingriff	10 (38,5 ±18,7)	16 (61,5 ±18,7)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	44 (41,1 ±9,3)	63 (58,9 ±9,3)	107 (100)
	Revisionseingriff	19 (44,2 ±14,8)	24 (55,8 ±14,8)	43 (100)

Tab. 16 Tetrazyklin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Es zeigt sich zwar generell mit 35,6 ±14,0 bis 52,9 ±23,7 Prozent eine relative hohe Resistenzrate gegenüber Tetrazyklin (Tab. 16). Weder gesamt noch an Hüft- oder Kniegelenk einzeln fanden sich allerdings signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

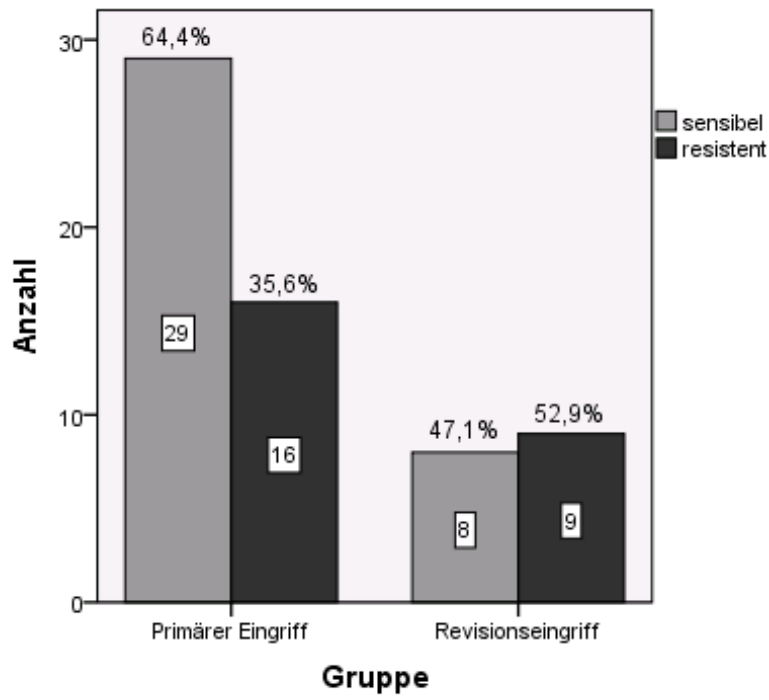


Abb. 17 Tetrazyklin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

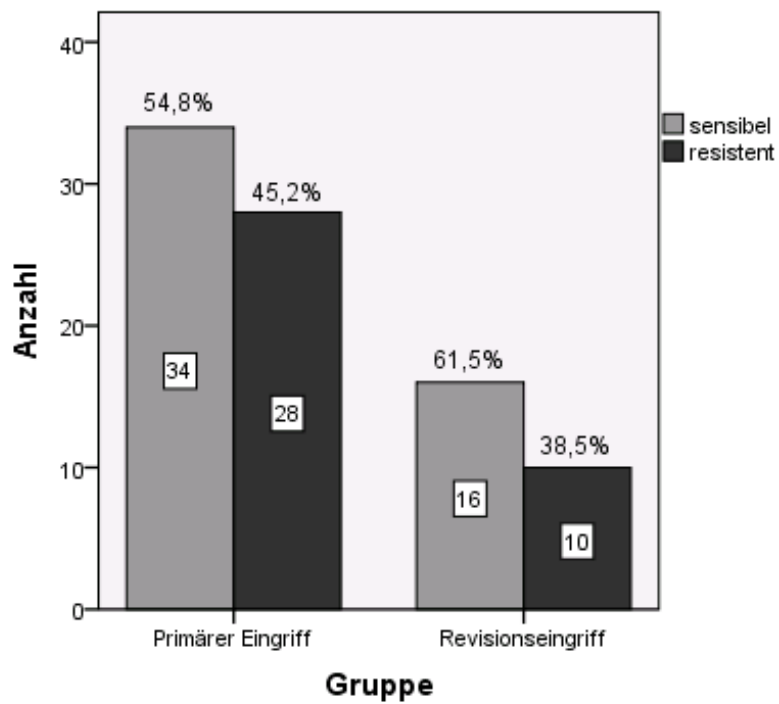


Abb. 18 Tetrazyklin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.10 Rifampicin-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	0 (0)	45 (100)	45 (100)
	Revisionseingriff	0 (0)	17 (100)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	1 (1,6 ±3,2)	60 (98,46 ±3,2)	61 (100)
	Revisionseingriff	2(7,7 ±10,2)	24 (92,3 ±10,2)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	1 (0,9 ±1,8)	105 (99,1 ±1,8)	106 (100)
	Revisionseingriff	2 (4,7 ±6,3)	41 (95,3 ±6,3)	43 (100)

Tab. 17 Rifampicin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Insgesamt waren nur 3 von 149 Fällen Rifampicin-resistent. Davon entfiel kein einziger auf die Kniegruppe. Innerhalb der Hüftgruppe gab es bei einem primären Eingriff und bei zwei Revisionseingriffen Resistenzen (Tab. 17).

4.2.11 Linezolid-Resistenz

Ein einziger Fall war Linezolid-resistent. Dabei handelte es sich um eine primäre Endoprothesenimplantation am Kniegelenk.

4.2.12 Fusidinsäure-Resistenz

	Eingriff	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Gesamt (Prozent)
Kniegelenk	Primärer Eingriff	12 (27,3 ±13,2)	32 (72,7 ±13,2)	44 (100)
	Revisionseingriff	6 (35,3 ±22,7)	11 (64,7 ±22,7)	17 (100)
Hüftgelenk	Primärer Eingriff	20 (32,3 ±11,6)	42 (67,7 ±11,6)	62 (100)
	Revisionseingriff	10 (38,5 ±18,7)	16 (61,5 ±18,7)	26 (100)
Gesamt	Primärer Eingriff	32 (30,2 ±8,7)	74 (69,8 ±8,7)	106 (100)
	Revisionseingriff	16 (37,2 ±14,4)	27 (62,8 ±14,4)	43 (100)

Tab. 18 Fusidinsäure-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff

Die Resistenzrate bei Revisionen war zwar einzeln sowie gesamt zwischen 6,2 und 8,0 Prozent höher als bei primären Eingriffen (Tab. 18, Abb. 20, Abb. 21). Eine Signifikanz ergab sich allerdings nicht.

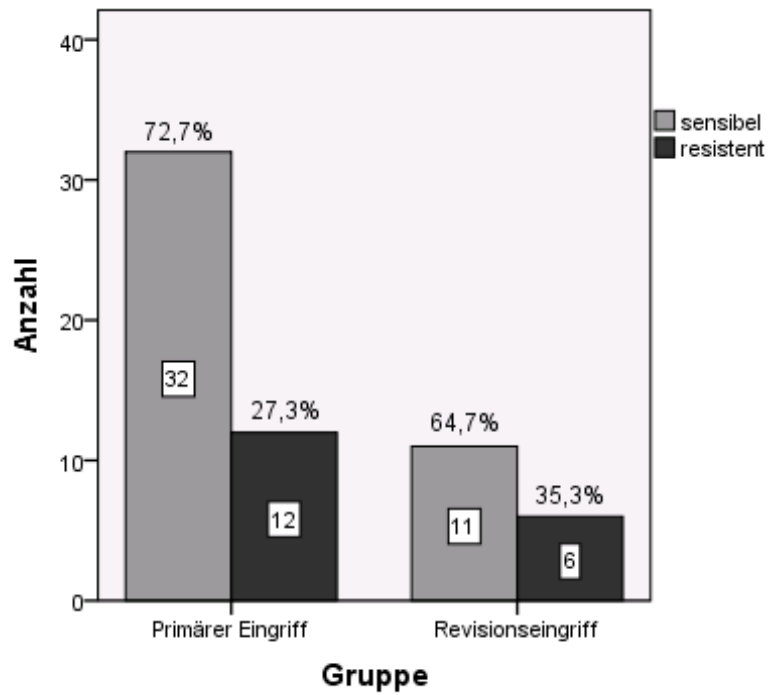


Abb. 19 Fusidinsäure-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff

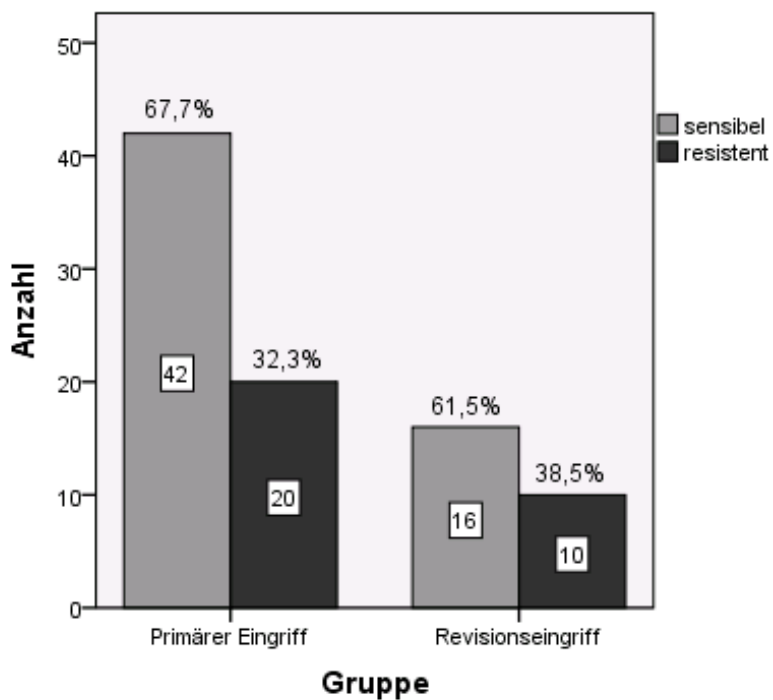


Abb. 20 Fusidinsäure-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff

4.2.13 Vancomycin-Resistenz

Bei keinem Keim lag eine Resistenz gegen Vancomycin vor.

4.3 Antibiotikaresistenzen nach Keimen

4.3.1 Oxacillin -Resistenz

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	11 (18,0 ±9,6)	50 (82,0 ±9,6)	7 (25,9 ±16,5)	20 (74,1 ±16,5)	88
Staph. hominis *	8 (17,0 ±10,7)	37 (78,7 ±11,7)	7 (36,8 ±21,7)	11 (57,9 ±22,2)	66
Staph. haemolyticus	7 (30,4 ±18,8)	16 (69,6 ±18,8)	5 (38,5 ±26,4)	8 (61,5 ±26,4)	36
Staph. capitis	2 (11,1 ±14,5)	16 (88,9 ±14,5)	1 (20,0 ±35,1)	4 (80,0 ±35,1)	23
Staph. warneri	0 (0)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige	11 (47,8 ±20,4)	12 (52,2 ±20,4)	3 (60,0 ±42,9)	2 (40,0 ±42,9)	28

*3 Keime wurden nicht auf eine Oxacillin -Resistenz getestet

Tab. 19 Oxacillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

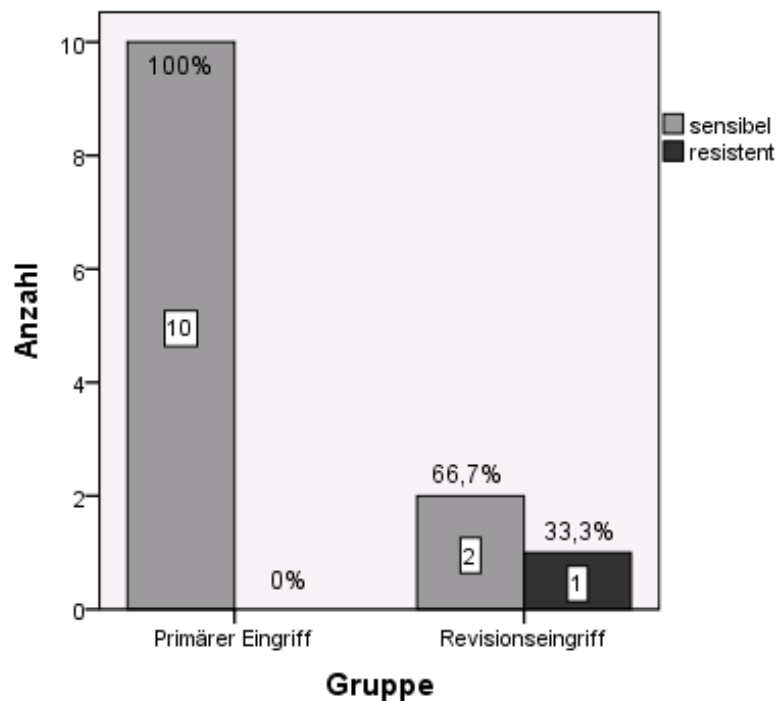


Abb. 21 Oxacillin-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. capitis

In jeder der einzelnen Keimgruppen zeigte sich ein Anstieg der Resistenzen von primären hin zu Revisionseingriffen (Tab. 19). Eine Signifikanz lag aber in

keiner der Gruppen vor. Auch in der Einzelbetrachtung der Gelenke ergaben sich keine nennenswerten Ergebnisse. Lediglich bei Staph. capitis kam es mit $33,3 \pm 53,3$ vs. null Prozent in der Hüftgruppe fast zu einem signifikanten Unterschied ($p=0,057$). Siehe Abb. 21.

4.3.2 Penicillin-Resistenz

Die meisten Keime zeigten schon bei primären Eingriffen eine sehr hohe Penicillin-Resistenz, so dass die Resistenzraten in der Revisionsgruppe nur gering höher, gleich oder niedriger waren. Lediglich bei Staph. capitis stieg die Rate um 24,4 Prozent. Eine Ausnahme war Staph. warneri, der in der Revisionsgruppe keine einzige und auch der in der Primär-Gruppe deutlich weniger Resistenzen als die anderen Keime hatte. Siehe Tab. 20. Eine Signifikanz zeigte sich nicht.

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	39 (63,9 \pm 12,1)	22 (36,1 \pm 12,1)	18 (66,7 \pm 17,8)	9 (33,3 \pm 17,8)	88
Staph. hominis *	30 (63,8 \pm 13,7)	16 (34,0 \pm 13,5)	12 (63,2 \pm 21,7)	7 (36,8 \pm 21,7)	66
Staph. haemolyticus	14 (60,9 \pm 19,9)	9 (39,1 \pm 19,9)	7 (53,8 \pm 27,1)	6 (46,2 \pm 27,1)	36
Staph. capitis	10 (55,6 \pm 23,0)	8 (44,4 \pm 23,0)	4 (80,0 \pm 35,1)	1 (20,0 \pm 35,1)	23
Staph. warneri	3 (37,5 \pm 33,5)	5 (62,5 \pm 33,5)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige**	16 (69,6 \pm 18,8)	5 (21,7 \pm 16,9)	5 (100)	0 (0)	28
*Ein Keime wurde nicht auf eine Penicillin-Resistenz getestet					
**2 Keime wurden nicht auf eine Penicillin-Resistenz getestet					

Tab. 20 Penicillin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

4.3.3 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz

Die Ampicillin+Sulbactam-Resistenz gleicht bei den Staphylokokken der Oxacillin-Resistenz (siehe 4.3.1), da bei diesen Keimen nur eine Substanz (Oxacillin) stellvertretend für alle β -Lactamase-festen Keime getestet wurde. In der Gruppe „Sonstige“ waren mehr Keime gegenüber Ampicillin+Sulbactam sensibel als gegenüber Oxacillin (Tab. 19, Tab. 21).

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	11 (18,0 \pm 9,6)	50 (82,0 \pm 9,6)	7 (25,9 \pm 16,5)	20 (74,1 \pm 16,5)	88
Staph. hominis *	8 (17,0 \pm 10,7)	38 (80,9 \pm 11,2)	7 (36,8 \pm 21,7)	12 (63,2 \pm 21,7)	66
Staph. haemolyticus	7 (30,4 \pm 18,8)	16 (69,6 \pm 18,8)	5 (38,5 \pm 26,4)	8 (61,5 \pm 26,4)	36
Staph. capitis	2 (11,1 \pm 14,5)	16 (88,9 \pm 14,5)	1 (20,0 \pm 35,1)	4 (80,0 \pm 35,1)	23
Staph. warneri	0 (0)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige	7 (30,4 \pm 18,8)	16 (69,6 \pm 18,8)	1 (20,0 \pm 35,1)	4 (80,0 \pm 35,1)	28
*Ein Keim wurde nicht auf eine Ampicillin+Sulbactam-Resistenz getestet					

Tab. 21 Ampicillin+Sulbactam-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

4.3.4 Makrolid-Resistenz

Die Resistenzraten für Makrolide lagen zwischen 20,0 \pm 35,1 und 80,0 \pm 35,1 Prozent, ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben (Tab. 22).

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	30 (49,2 ±12,5)	31 (50,8 ±12,5)	12 (44,4 ±18,7)	15 (55,6 ±18,7)	88
Staph. hominis *	20 (42,6 ±14,1)	26 (55,3 ±14,2)	12 (63,2 ±21,7)	7 (36,8 ±21,7)	66
Staph. haemolyticus	15 (65,2 ±19,5)	8 (34,8 ±19,5)	10 (76,9 ±22,9)	3 (23,1 ±22,9)	36
Staph. capitis	4 (22,2 ±19,2)	14 (77,8 ±19,2)	1 (20,0 ±35,1)	4 (80,0 ±35,1)	23
Staph. warneri	2 (25,0 ±30,0)	6 (75,0 ±30,0)	2 (50,0 ±49,0)	2 (50,0 ±49,0)	12
Sonstige**	6 (26,1 ±17,9)	13 (56,5 ±20,3)	2 (40,0 ±42,9)	3 (60,0 ±42,9)	28
*Ein Keim wurde nicht auf eine Makrolid-Resistenz getestet					
**4 Keime wurden nicht auf eine Makrolid-Resistenz getestet					

Tab. 22 Makrolid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

4.3.5 Clindamycin-Resistenz

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	14 (23,0 ±10,6)	47 (77,0 ±10,6)	6 (22,2 ±15,7)	21 (77,8 ±15,7)	88
Staph. hominis *	4 (8,5 ±8,0)	41 (87,2 ±9,5)	7 (36,8 ±21,7)	12 (63,2 ±21,7)	66
Staph. haemolyticus	7 (30,4 ±18,8)	16 (69,6 ±18,8)	5 (38,5 ±26,4)	8 (61,5 ±26,4)	36
Staph. capitis	4 (22,2 ±19,2)	14 (77,8 ±19,2)	1 (20,0 ±35,1)	4 (80,0 ±35,1)	23
Staph. warneri	1 (12,5 ±22,9)	7 (87,5 ±22,9)	2 (50,0 ±49,0)	2 (50,0 ±49,0)	12
Sonstige**	2 (8,7 ±11,5)	15 (65,2 ±19,5)	1 (20,0 ±35,1)	3 (60,0 ±42,9)	28
*2 Keime wurden nicht auf eine Clindamycin-Resistenz getestet					
**7 Keime wurden nicht auf eine Clindamycin-Resistenz getestet					

Tab. 23 Clindamycin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

Hinsichtlich der Clindamycin-Resistenz ergaben sich teils kaum (Staph. epidermidis, Staph. haemolyticus, Staph. capitis) teils hohe Unterschiede

(Staph. hominis, Staph. warneri) zwischen der Primär- und Revisionsgruppe (Tab. 23). Der Unterschied bei Staph. hominis war mit $p=0,016$ sogar signifikant. Betrachtet man die Ergebnisse der Kniegelenksgruppe isoliert, zeigt sich auch hier mit $7,1 \pm 9,5$ bei Primäreingriffen gegenüber $44,4 \pm 32,5$ bei Revisionen eine Signifikanz ($p=0,028$) (Abb. 22).

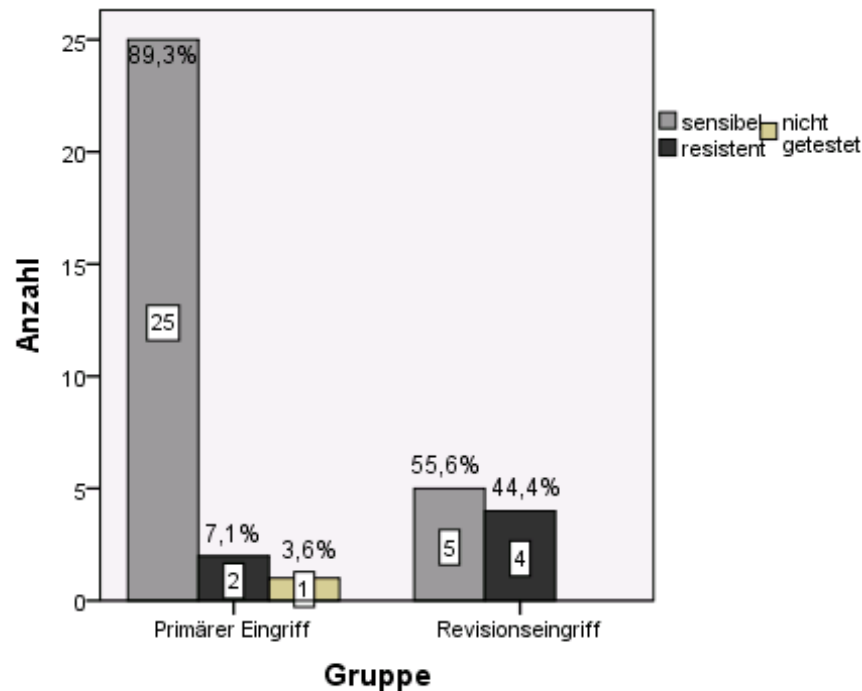


Abb. 22 Clindamycin-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. hominis

4.3.6 Aminoglykosid-Resistenz

Staph. epidermidis zeigt eine signifikant höhere Aminoglykosid-Resistenz ($p=0,033$) bei Revisionseingriffen (Tab. 24). Am Hüftgelenk einzeln war diese Signifikanz mit $p=0,002$ sogar noch deutlicher (Abb. 23). Die Resistenzrate bei Revisionen war $35,7 \pm 25,1$ Prozent, bei Primäreingriffen $2,9 \pm 5,5$ Prozent.

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	4 (6,6 ±6,2)	57 (93,4 ±6,2)	6 (22,2 ±15,7)	21 (77,8 ±15,7)	88
Staph. hominis *	3 (6,4 ±7,0)	43 (91,5 ±8,0)	3 (15,8 ±16,4)	16 (84,2 ±16,4)	66
Staph. haemolyticus	3 (13,0 ±13,8)	20 (87,0 ±13,8)	4 (30,8 ±25,1)	9 (69,2 ±25,1)	36
Staph. capitis	0 (0)	18 (100)	0 (0)	5 (100)	23
Staph. warneri	0 (0)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige	2 (8,7 ±11,5)	21 (91,3 ±11,5)	2 (40,0 ±42,9)	3 (60,0 ±42,9)	28

*1 Keim wurde nicht auf eine Aminoglykosid-Resistenz getestet

Tab. 24 Aminoglykosid-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

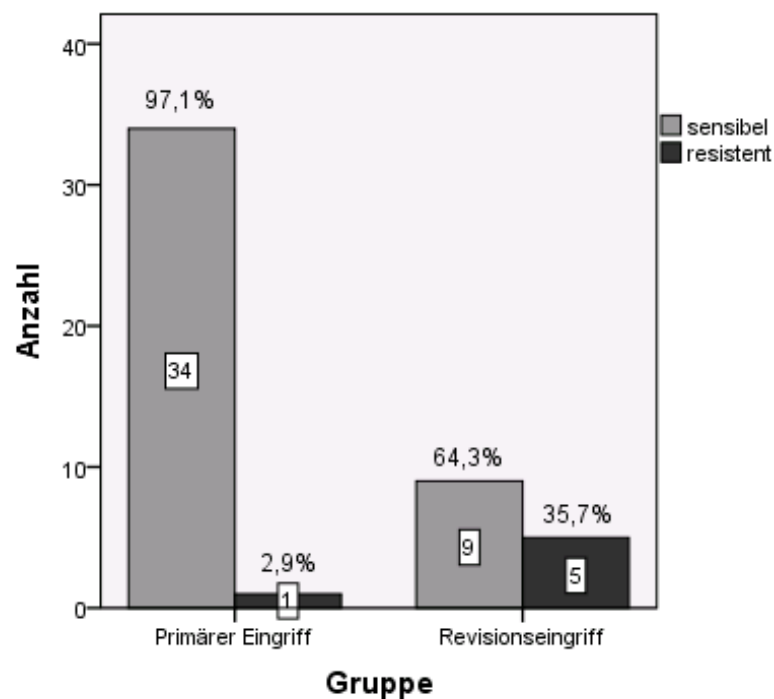


Abb. 23 Aminoglykosid-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. epidermidis

4.3.7 Fluorchinolon-Resistenz

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	7 (11,5 ±8,0)	54 (88,5 ±8,0)	4 (14,8 ±13,4)	23 (85,2 ±13,4)	88
Staph. hominis *	0 (0)	46 (97,9 ±4,1)	3 (15,8 ±16,4)	16 (84,2 ±16,4)	66
Staph. haemolyticus	3 (13,0 ±13,8)	20 (87,0 ±13,8)	4 (30,8 ±25,1)	9 (69,2 ±25,1)	36
Staph. capitis	0 (0)	18 (100)	1 (20,0 ±35,1)	4 (80,0 ±35,1)	23
Staph. warneri	0 (0)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige	3 (13,0 ±13,8)	20 (87,0 ±13,8)	0 (0)	5 (100)	28

*Ein Keim wurde nicht auf eine Chinolon-Resistenz getestet

Tab. 25 Fluorchinolon-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

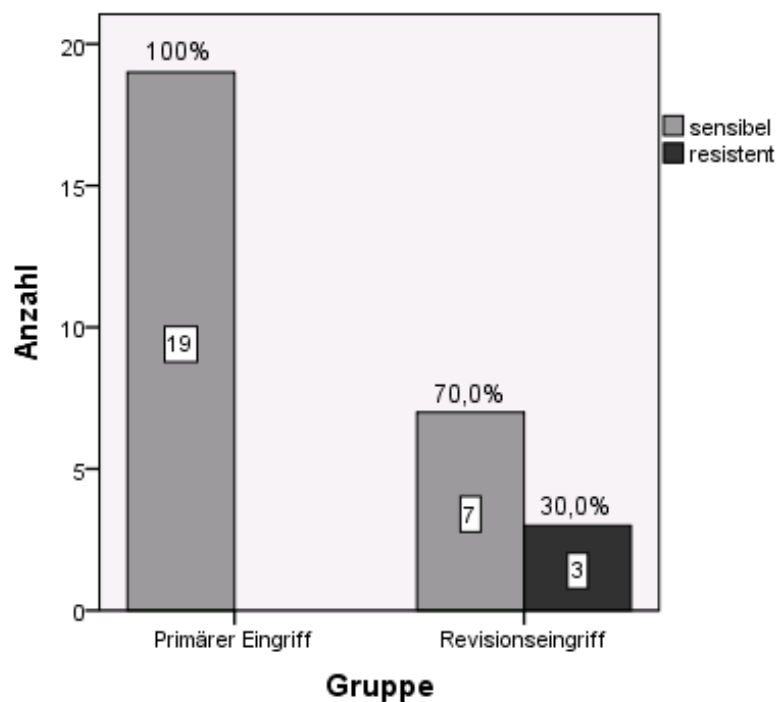


Abb. 24 Fluorchinolon-Resistenz – Hüfte – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. hominis

Die Keime zeichneten sich insgesamt durch eine hohe Fluorchinolon-Sensibilität aus. Staph. warneri war vollständig sensibel. In der Sonstige-

Gruppe waren nur drei Keime bei primären Eingriffen resistent. In den restlichen Keimgruppen kam es zum Anstieg der Resistenzraten von primären zu Revisionseingriffen. Ein signifikanter Unterschied ($p=0,017$) konnte bei *Staph. hominis* verzeichnet werden, bei dem die Resistenzrate von null auf $15,8 \pm 16,4$ Prozent stieg. Siehe Tab. 25. Besonders deutlich war der Unterschied mit $30 \pm 28,4$ vs. null Prozent und $p=0,012$ in der Hüftgruppe (Abb. 24).

4.3.8 Tetrazyklin-Resistenz

Bezüglich der Tetrazyklin-Resistenz zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Gruppen (Tab. 26).

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	22 (36,1 \pm 12,1)	39 (63,9 \pm 12,1)	11 (40,7 \pm 18,5)	16 (59,3 \pm 18,5)	88
Staph. hominis *	14 (29,8 \pm 13,1)	32 (68,1 \pm 13,3)	7 (36,8 \pm 21,7)	12 (63,2 \pm 21,7)	66
Staph. haemolyticus	10 (43,5 \pm 20,3)	13 (56,5 \pm 20,3)	5 (38,5 \pm 26,4)	8 (61,5 \pm 26,4)	36
Staph. capitis	1 (5,6 \pm 10,6)	17 (94,4 \pm 10,6)	0 (0)	5 (100)	23
Staph. warneri	1 (12,5 \pm 22,9)	7 (87,5 \pm 22,9)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige**	3 (13,0 \pm 13,8)	17 (73,9 \pm 17,9)	0 (0)	5 (100)	28
*Ein Keim wurde nicht auf eine Tetrazyklin-Resistenz getestet					
**3 Keime wurden nicht auf eine Tetrazyklin-Resistenz getestet					

Tab. 26 Tetrazyklin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

4.3.9 Rifampicin-Resistenz

Es waren nur drei Keime gegenüber Rifampicin resistent. Alle drei traten bei Revisionseingriffen auf. Aufgrund seiner geringen Anzahl lag die Resistenzrate bei Staph. capitis damit in der Revisionsgruppe bei 20,0 \pm 35,1 Prozent (Tab. 27).

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. epidermidis	1 (1,6 \pm 3,2)	60 (98,4 \pm 3,2)	1 (3,7 \pm 7,1)	26 (96,3 \pm 7,1)	88
Staph. hominis *	0 (0)	45 (95,7 \pm 5,8)	1 (5,3 \pm 10,0)	18 (94,7 \pm 10,0)	66
Staph. haemolyticus	0 (0)	23 (100)	0 (0)	13 (100)	36
Staph. capitis	0 (0)	18 (100)	1 (20,0 \pm 35,1)	4 (80,0 \pm 35,1)	23
Staph. warneri	0 (0)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige**	0 (0)	16 (69,6)	0 (0)	3 (60,0)	28
*2 Keime wurden nicht auf eine Rifampicin-Resistenz getestet					
**9 Keime wurden nicht auf eine Rifampicin-Resistenz getestet					

Tab. 27 Rifampicin-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

4.3.10 Linezolid-Resistenz

Der eine gegen Linezolid resistenten Keim war ein Staph. hominis bei einem primären Eingriff am Knie. Damit waren in dieser Gruppe 1,5 \pm 2,9 Prozent (1/66) der Keime gegenüber Linezolid resistent.

4.3.11 Fusidinsäure-Resistenz

Einen wesentlichen Unterschied in der Fusidinsäure-Resistenz gab es nur bei *Staph. capitis*. Die Resistenzrate war dabei mit 20,0 ±35,1 Prozent in der Revisionsgruppe höher als in der Primär-Eingriff-Gruppe (0/18). Dennoch war dieses Ergebnis knapp nicht signifikant ($p=0,052$). Siehe Tab. 28. Am Kniegelenk zeigte sich mit $p=0,035$ eine Signifikanz. Allerdings umfasste die Revisionsgruppe dabei nur zwei Keime, von denen einer resistent war (50 ±69,3 Prozent) (Abb. 25).

Eingriff	Primärer Eingriff		Revisionseingriff		Gesamt
	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	Resistent (Prozent mit 95%-KI)	Sensibel (Prozent mit 95%-KI)	
Staph. Epidermidis*	15 (24,6 ±10,8)	45 (73,8 ±11,0)	6 (22,2 ±15,7)	21 (77,8 ±15,7)	88
Staph. hominis **	13 (27,7 ±12,8)	29 (61,7 ±13,9)	7 (36,8 ±21,7)	12 (63,2 ±21,7)	66
Staph. haemolyticus	8 (34,8 ±19,5)	15 (65,2 ±19,5)	3 (23,1 ±22,9)	10 (76,9 ±22,9)	36
Staph. capitis	0 (0)	18 (100)	1 (20,0 ±35,1)	4 (80,0 ±35,1)	23
Staph. warneri	0 (0)	8 (100)	0 (0)	4 (100)	12
Sonstige***	2 (8,7 ±11,5)	9 (39,1 ±19,9)	1 (20,0 ±35,1)	2 (40,0 ±42,9)	28
*Ein Keim wurden nicht auf eine Fusidinsäure-Resistenz getestet					
**5 Keime wurden nicht auf eine Fusidinsäure-Resistenz getestet					
***14 Keime wurden nicht auf eine Fusidinsäure-Resistenz getestet					

Tab. 28 Fusidinsäure-Resistenz – Primärer vs. Revisionseingriff – nach Keimen

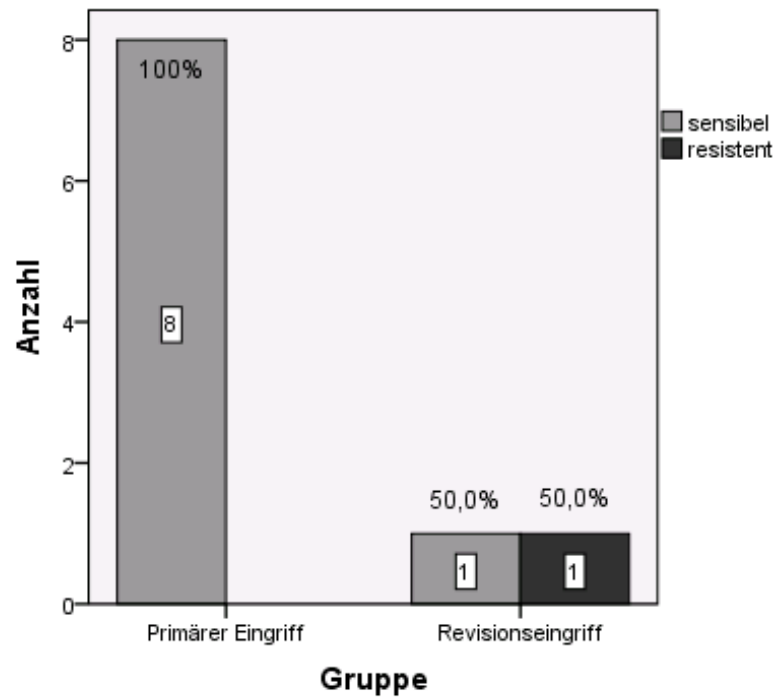


Abb. 25 Fusidinsäure-Resistenz – Knie – Primärer vs. Revisionseingriff – Staph. capitis

4.3.12 Vancomycin-Resistenz

Wie unter 4.2.13 erwähnt, gab es keinen gegenüber Vancomycin resistenten Keim.

5 Diskussion

5.1 Exkurs: Entwicklung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der orthopädischen Chirurgie

Schon 1965 wurde gezeigt, dass der perioperative Einsatz von Penicillin das Auftreten von Infektionen während Operationen signifikant reduziert (Campbell 1965). Dennoch wurde die prophylaktische Antibiose zu dieser Zeit generell abgelehnt (Altemeier et al. 1955; Karl et al. 1966).

In den 1970er Jahren wurden die ersten prospektiven, randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz einer PAP bei endoprothetischen Eingriffen durchgeführt. Die bereits erwähnten Pavel und Smith untersuchten 1,591 aseptische orthopädische Operationen. In ihrer randomisierten Studie erhielten die Patienten entweder Cephalexin (C1G) oder ein Placebo einmal vor und einmal während des Eingriffs. Der Unterschied in den Infektionsraten zwischen der Placebo-Gruppe mit 5 Prozent und der Cephalexin-Gruppe mit 2,8 Prozent war signifikant ($p=0,025$) (Pavel und Smith 1974). Carlsson et al. kombinierten die Auswertungen einer vorangegangenen Doppelblindstudie und einer retrospektiven Studie, um bei insgesamt 1180 H-TEP-Implantationen die prophylaktische Gabe von Cloxacillin mit einem Placebo zu vergleichen. Dabei wurde die Antibiotikagabe bis 14 Tage nach dem Eingriff fortgeführt. Auch sie entdeckten einen signifikant ($p<0,001$) geringeren Anteil an PPI in der Antibiotika-Gruppe mit 2,0 Prozent im Vergleich zur Placebo-Gruppe mit 15,4 Prozent (Carlsson et al. 1977). Damit konnten sie die Ergebnisse aus den ersten Auswertungen der Doppelblindstudie (Ericson et al. 1973) bestätigen. Pollard et al. verglichen in einer kontrollierten, prospektiven Studie mit 303 H-TEP-Implantationen das Cloxacillin- mit dem Cephalexin-Schema. Sie fanden heraus, dass die dreimalige Gabe von Cephalexin genauso effektiv war wie das zweiwöchige Flucloxacillin-Schema. Die Patienten erhielten Flucloxacillin statt Cloxacillin, da es besser aus dem Darm resorbiert wird (Pollard et al. 1979). Wie eingangs erwähnt, bestätigten Hill et al. die Wirksamkeit der Cephalosporine als PAP bei endoprothetischen Eingriffen. Ihre ebenfalls randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie umfasste 2173 mit HTP versorgte Patienten. Auch hier war die PPI-Rate in der Cefazolin-

Gruppe mit 0,9 Prozent signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe mit 3,3 Prozent (Hill et al. 1981).

Nicht nur im Rahmen der Endoprothetik wurde der Nutzen der PAP nachgewiesen. Bei 307 Patienten mit Fraktur des proximalen Femurs und chirurgischer Versorgung wurde der Einsatz von Cephalotin (vergleichbar zu Cefazolin) untersucht. Es kam unter PAP in nur 0,7 Prozent der Fälle zu einer postoperativen Wundinfektion. Bei der Gruppe ohne Antibiose war die Rate mit 4,7 Prozent signifikant höher (Burnett et al. 1980). Eine weitere Studie untersuchte 348 Patienten mit Hüftfrakturen. Bei ebenfalls kontrollierten, randomisierten Doppelblind-Studiendesign wurde das β -Lactamase-resistente Nafcillin getestet. 4,8 Prozent an PPI in der Kontroll-Gruppe standen 0,8 Prozent in der Antibiotika-Gruppe gegenüber, was auch einem signifikanten Unterschied entsprach (Boyd et al. 1973). Das Dutch Trauma Trial hatte mit einer sehr hohen Patientenzahl von 2195 eine große Bedeutung. Die prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie schloss alle Patienten ein, bei denen an einem von 14 holländischen Zentren eine geschlossene Fraktur versorgt wurde. Das untersuchte Medikament war Ceftriaxon (C3G). Es wurde präoperativ als Single-Dosis verabreicht. Oberflächliche und tiefe Wundinfektionen hatten eine Inzidenz von 8,3 Prozent in der Placebo-Gruppe, verglichen mit 3,6 Prozent in der Ceftriaxon-Gruppe ($p < 0,001$) (Boxma et al. 1996). Zwei weitere vergleichbare Studien mit geringeren Patientenzahlen ($n=284$ bzw. $n=293$) konnten ebenfalls einen signifikanten Rückgang an Infektionen unter Cefamandole(C2G)- bzw. Cefotiam(C2G)-Prophylaxe nachweisen (Gatell et al. 1984; Bodoky et al. 1993).

Bei allen voranstehenden Studien (das Dutch Trauma Trial ausgenommen) wurde die Prophylaxe jeweils mindestens einen Tag lang durchgeführt. Später zeigten weitere prospektive, Placebo-kontrollierte Studien jedoch, dass eine kürzer verabreichte Antibiose nicht signifikant schlechter abschnitt. Bei 2651 primären H-TEP kam es in der Single-Dosis-Gruppe bei 0,83 Prozent zu einer PPI. Bei Patienten, die drei Dosen Cefuroxim erhielten, entwickelte sich in 0,45 Prozent der Fälle ein Infekt. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant (Wymenga et al. 1992). Mauerhan und Nelson, die bereits in der Einleitung zitiert wurden, führten eine Studie mit 1354 endoprothetischen Eingriffen an

Knie oder Hüfte durch. Bei den K-TEP-Patienten fanden sie eine geringere Infektrate unter eintägiger Cefuroxim-Gabe (0,6 Prozent) als unter dreitägiger Cefazolin-Gabe (1,4 Prozent). Am Hüftgelenk war die Infektrate 0,5 Prozent in der Cefuroxim-Gruppe versus 1,2 Prozent in der Cefazolin-Gruppe. Aber auch hier waren die Unterschiede nicht signifikant (Mauerhan und Nelson 1994).

Demnach wurden beim ersten internationalen Consensus Meeting über PPI Cephalosporine der 1. oder 2. Generation, namentlich Cefazolin und Cefuroxim, als PAP der ersten Wahl empfohlen (Hansen et al. 2014). Als Alternative werden dort die vor allem in Skandinavien verwendeten Isoxazolympenicilline angegeben. Hansen et al. empfehlen unter starkem Konsens (89 Prozent Zustimmung), dass sich PAP bei aseptischen Revisionseingriffen nicht von der bei primären Eingriffen unterscheiden sollte. Eine aktuelle Befragung von 1068 Operateuren ergab, dass zur PAP in den USA vornehmlich auf C1G zurückgegriffen wird, während in Europa Protokolle mit C2G und C3G vorherrschen (Alexiou et al. 2010).

5.2 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Das bedeutendste Resultat dieser Studie ist die hohe Rate an Oxacillin-Resistenzen unter den untersuchten Keimen, was somit auch eine hohe Resistenz gegen die häufig als perioperative Antibiotikaprophylaxe eingesetzten C2G wie Cefuroxim bedeutet. Insgesamt war die Resistenzrate 34,7 Prozent (52/150) unter den keimtragenden Patienten. Die Resistenzrate bei Revisionseingriffen war mit 41,9 Prozent erheblich, allerdings nicht signifikant höher als bei primären Eingriffen mit 31,8 Prozent. Betrachtete man die beiden Gelenktypen getrennt, zeigte sich innerhalb der Hüft-Gruppe ein signifikant ($p=0,042$) höherer Anteil an resistenten Patienten. Bei Revisionseingriffen lag er bei 46,2 Prozent, bei primären Eingriffen dagegen bei 24,2 Prozent. Bei Eingriffen am Kniegelenk wurde keine Signifikanz nachgewiesen.

Hingegen waren alle Keime gegenüber Vancomycin sensibel (150/150). Gegenüber Linezolid war ein Keim resistent. Für Rifampicin, das sehr häufig in der Therapie periprothetischer Infektionen Verwendung findet, fanden sich nur in 3/150 Fällen Resistenzen.

Bei den gefundenen Keimen handelte es sich hauptsächlich um Koagulase-negative Staphylokokken wie zum Beispiel Staph. epidermidis und Staph. hominis. Über 60 Prozent aller differenzierten Keime gehörten diesen beiden Spezies an (vgl. 4.1.2, Tab. 5).

In der einzelnen Betrachtung der Keimgruppen hinsichtlich der Oxacillin-Resistenz zeigten sich jeweils bei Revisionen höhere Resistenzraten als bei primären Eingriffen. Die Differenz lag dabei zwischen 7,9 (Staph. epidermidis) und 19,8 Prozentpunkten (Staph. hominis).

5.3 Diskussion der Methoden

5.3.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Das Kollektiv umfasste alle Patienten, die zwischen dem 23. August 2013 und 11. Februar 2014 primär mit einer Hüft- oder Knieendoprothese versorgt wurden oder im Zuge eines Revisionseingriffs an diesen Gelenken operiert wurden. Die Gesamtfallzahl von $n=155$ unterteilte sich 109 in primäre Eingriffe und 46 Revisionseingriffe. Während in Deutschland der Anteil von Revisionseingriffen nur bei 10,9 Prozent an der Hüfte bzw. 7,9 Prozent am Knie lag (Hassenpflug und Liebs 2014), belief er sich in dieser Studie auf je 29,7 Prozent. Die Studie wurde an einem zertifizierten Endoprothetik-Zentrum der Maximalversorgung durchgeführt, wodurch die höheren Anteile an Revisionen zu erklären sind. Dies war für den Vergleich der Resistenzlagen zwischen primären und Revisionseingriffen von Vorteil. So konnte für die fallbezogene Darstellung der Resistenzen sowie für die der häufigen Keime mit Hilfe des Qui-Quadrat-Tests die statistische Unabhängigkeit zwischen Revisions- und primären Eingriffen überprüft werden.

5.3.2 Gewinnung des Probenmaterials

Den Patienten wurde ein Hautabstrich entnommen, um Keimmaterial für die mikrobiologische Differenzierung und Resistenztestung zu gewinnen. Für jeden Patienten wurde abhängig vom Typ der Prothese und vom Operateur individuell die zu erwartende Schnittführung bestimmt. Der Großteil der periprothetischen Infektionen wird von Hautkeimen des Patienten verursacht, wobei die Kontamination während der Operation geschieht (Trampuz et al. 2013). Der

Hauptanteil der potentiell für eine PPI verantwortlichen Keime wurde demnach in dieser Studie identifiziert. Nur wenige bislang veröffentlichte Studien sind diesem Ansatz nachgegangen (Stefánsdóttir et al. 2013; Sanzén und Walder 1988). Die Studien, die sich bisher mit der Prophylaxe bei endoprothetischen Eingriffen beschäftigten, gingen von dem Keimspektrum aus, das bei diagnostizierten Infekten ermittelt worden war (Bjerkán et al. 2012; Shuman und Malani 2011). Eine einzige Studie hatte einen vergleichbaren Ansatz, indem bei 100 H-TEP-Patienten präoperativ ein Hautabstrich am Operationsgebiet entnommen wurde (James et al. 1994). Allerdings wurde die Anzüchtung anschließend auf einem Methicillin-haltigen Medium vorgenommen, um Methicillin-resistenten *Staphylococcus epidermidis* zu isolieren. So konnte nur eine Maßzahl erhoben und damit keine genaue Darstellung des Keim- und Resistenzspektrums erzeugt werden.

Während die meisten Studien die tatsächliche Keimsituation bei PPI durch die nachträgliche Aufarbeitung abbilden, liegt der Vorteil dieser Studie darin, mehr potentiell verursachende Keime zu erfassen. Dies geschah unmittelbar aus dem Operationsgebiet, von wo aus die Keimübersiedlung am häufigsten eintritt.

5.3.3 Mikrobiologische Untersuchungen

Die mikrobiologische Testung folgte dem standardisierten und kontrollierten Ablauf des Instituts für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TU München, Trogerstr. 30, 81675. Die Identifizierung der Keime erfolgte sowohl mittels MALDI-TOF MS als auch mittels VITEK 2 XL System, das zudem zur Testung der Resistenzen verwendet wurde. Beide Verfahren sind äußerst zuverlässig. 94,7 Prozent der Ergebnisse von MALDI-TOF MS stimmen mit denen konventioneller Methoden überein. Bei den abweichenden Ergebnissen liegt MALDI-TOF MS häufiger richtig (63 Prozent). Das wurde mit Hilfe der Sequenzierung des 16S-Genes festgestellt (Benagli et al. 2011). Das VITEK 2 System erzielte eine 99-prozentige Übereinstimmung mit der Bouillon-Mikrodilutionsmethode. Dabei wurden Staphylokokken und Enterokokken auf Resistenzen gegenüber 19 Antibiotika getestet (Bobenchik et al. 2014). Bei enormer Zeitersparnis und mindestens gleichwertigen Ergebnissen gegenüber konventionellen Verfahren sind beide Methoden als Standardverfahren etabliert.

5.4 Diskussion der Ergebnisse

5.4.1 Keime

In 96,8 Prozent der Fälle wurde mindestens ein Keim isoliert, wobei es sich bei den differenzierten Keimen zu über 90 Prozent um Koagulase-negative Staphylokokken handelte. Diese Ergebnis korrelieren mit den Resultaten anderer Autoren (Stefánsdóttir et al. 2013; Hedin und Hambraeus 1993), wobei Stefánsdóttir et al. bei 95 Prozent ihrer Patienten einen KNS-Stamm in der Leiste detektierten (Stefánsdóttir et al. 2013). Auch die Häufigkeiten und die Verteilung der unterschiedlichen KNS-Stämme (Staph. Epidermidis, Staph. hominis etc.), von Staph. aureus (MSSA and MRSA) und weiterer Bakterienstämme (Enterococcus, Pseudomonas) sind mit den Ergebnissen anderer Studien vergleichbar (Hedin und Hambraeus 1993; Stefánsdóttir et al. 2013). KNS-Stämme sind in 30 bis 43 Prozent der Fälle für periprothetische Infekte verantwortlich (Corvec et al. 2012) und sind damit die Hauptverursacher der PPI. In einer Auswertung des Schwedischen Knieprothesenregisters wurden 299 Fälle von Knieprotheseninfekten untersucht, wovon 35,1 Prozent von Koagulase-negativen Staphylokokken und 18,4 Prozent von Staph. aureus verursacht worden waren (Stefánsdóttir et al. 2009). Folglich ist es mit dieser Studie gelungen, die hinsichtlich PPI bedeutendsten Keime zu untersuchen. Der zweithäufigste Verursacher der PPI ist mit 12 bis 23 Prozent der Staphylococcus aureus (MSSA und MRSA) (Corvec et al. 2012). In dieser Studie gehörten nur 0,8 Prozent (0,4 Prozent MRSA) der gefundenen Keime dieser Gruppe an, was als Anzeichen dafür gilt, dass die perioperative Antibiotikaphylaxe PPI aus dieser Gruppe ausreichend abdeckt.

Die Keime dieser Studie repräsentieren die physiologische Hautflora. Sie besteht größtenteils aus KNS wie Staph. epidermidis und Staph. hominis sowie aus Corynebakterien, Micrococci und Propionibakterien (Hofer 2006). Staph. aureus tritt seltener auf. Daeschlein et al. fanden bei einem von 52 Hautabstrichen einen Staph. aureus (Daeschlein et al. 2012). Es wird davon ausgegangen, dass bei 90 Prozent der Menschen KNS zum Mikrobiom der Haut zählen, während nur 20 Prozent Staph. aureus permanent auf der Haut tragen (Malhas et al. 2015). Damit erklärt sich, warum in dieser Studie die Staph. aureus-Anzahl so gering war und die prozentuale Häufigkeit nicht derer

intraoperativer Befunde bei PPI entsprach. Es zeigt aber auch, dass insbesondere MRSA in diesem Patientenspektrum kein relevantes Problem darstellen. KNS-Stämme wurden hingegen in hohen Zahlen differenziert, so dass ihre Resistenzlage gut ausgewertet werden konnte.

5.4.2 Gesamtresistenzraten: Oxacillin, Aminoglykoside und Clindamycin

Die Oxacillin-Resistenz betrug insgesamt 34,7 Prozent. Hinsichtlich der Keime gab es besonders bei *Staph. hominis* und *Staph. haemolyticus* sowie in der Gruppe „Sonstige“ relative hohe Resistenzzahlen. Es liegen wenige Daten zum Resistenzspektrum von KNS der physiologischen Hautflora bei Patienten mit endoprothetischem Eingriff vor. Eine Studie, die das Mikrobiom bei Patienten vor Implantation einer Knie-TEP untersuchte, fand bei 20 Prozent Oxacillin-resistente KNS-Stämme in der Leiste (Stefánsdóttir et al. 2013). James et al. isolierten bei 25 von 100 präoperativen Hautabstrichen einen Methicillin-resistenten *Staph. epidermidis* (James et al. 1994).

Die hohen Resistenzraten sind besonders vor dem Hintergrund interessant, dass C2G als Antibiotika derselben Gruppe einstimmig als Mittel der Wahl zur perioperativen Prophylaxe bei primären Endoprothesenimplantationen empfohlen werden (Hansen et al. 2014; Trampuz und Zimmerli 2006; Shuman und Malani 2011). Wenn viele Patienten resistente Keime auf der Haut tragen, ist der Schutz vor Infektionen reduziert und die Gefahr, dass sich periprothetische Infekte häufen, erhöht.

Eine Studie an zwei Zentren in Chicago und New York untersuchte 194 positive intraoperative Kulturen (110 Hüftgelenke und 84 Kniegelenke). Dabei dominierten gram-positive Keime, wobei *Staph. epidermidis* am häufigsten in Kniegelenken und *Staph. aureus* am häufigsten in Hüftgelenken gefunden wurden. Unter allen Keimen betrug die Resistenz gegenüber Cefazolin 39 Prozent (Fulkerson et al. 2006). Eine auf 15 Jahre angelegte prospektive Studie an einem orthopädischen Zentrum in England schloss 10735 Patienten ein, die eine primäre Hüft- oder Knieprothese erhielten. Davon entwickelten 75 Patienten eine PPI. Die Keime waren in 29 Prozent der Fälle gegenüber der applizierten PAP (Cefuroxim) resistent (Phillips et al. 2006). Die oben erwähnte Auswertung des Schwedischen Endoprothesenregisters erfasste die

Veränderung der Resistenzlage gegenüber Methicillin in der Zeit zwischen 1986 und 2000. Es wurde gezeigt, dass der Anteil Methicillin-resistenter KNS bei periprothetischen Knieinfekten nach Primärimplantationen signifikant wuchs ($p=0,002$). Während vor 1990 0/6 KNS resistent waren, waren es 1991 bis 1995 18/31 und 1996 bis 2000 45/63 (Stefánsdóttir et al. 2009). Methicillin ist ein penicillinasefestes Penicillin, an dessen Stelle heute Oxacillin oder Flucloxacillin verwendet werden. Bei Staphylokokken ist seine Wirksamkeit derer von Cephalosporinen sehr ähnlich. Im Zuge der Routinediagnostik wurde so die Resistenz auch anhand von Oxacillin als Stellvertreter dieser Antibiotikagruppen getestet (vgl. 3.3.3). Jedenfalls bestätigen die Ergebnisse von Stefánsdóttir et al. die hohen Resistenzzahlen gegenüber penicillinasefesten Penicillinen und Cephalosporinen. Norton et al. fanden in 76 Prozent der Fälle von KNS verursachten PPI einen Methicillin-resistente *Staphylococcus epidermidis*. Diese Ergebnisse erzielten sie bei der retrospektiven Untersuchung von 69 periprothetischen Infekten nach primärer Endoprothesenimplantation und von 80 Wirbelsäulenoperationen mit Einbringung von Fremdmaterial (Norton et al. 2014). Malhas et al. untersuchten ebenfalls retrospektiv die Mikrobiologie von PPI. Sie fanden heraus, dass 72 Prozent der für Infekte an Knie- und Hüftprothesen verantwortlichen KNS Methicillin-resistent waren (Malhas et al. 2015).

Die hohe Oxacillin-Resistenz dieser Studie wird von den mikrobiologischen Ergebnissen der wenigen Studien zu den KNS-Stämmen der Hautflora sowie von den zahlreichen pro- und retrospektiven Studien zu PPI bestätigt, die Resistenzraten zwischen 29 und 76 Prozent angaben. Um einen möglichen Zusammenhang zu konkretisieren, könnte man in Zukunft weiterhin präoperative Daten sammeln und bei Auftreten eines Infektes die Befunde mit diesen Daten abgleichen.

Aminoglykoside wie Gentamicin und Clindamycin spielen zwar im Rahmen der Therapieschemata der PPI zumeist keine Rolle, sind aber zum Teil dem Knochenzement beigemischt, der zur Verankerung von Endoprothesen verwendet wird. Einige Autoren geben an, dass der Antibiotika-imprägnierter Zement das Risiko für sowohl akute als auch Low-grade PPI senkt (Engesaeter et al. 2003; Parvizi et al. 2008).

In dieser Studie zeigten sich relativ hohe Resistenzraten gegenüber Aminoglykosiden von 15,3 und gegenüber Clindamycin von 28,7 Prozent, wohingegen in früheren Studien deutlich niedrigere Gesamtresistenzen festgestellt wurden (Sanzén und Walder 1988).

5.4.3 Resistenzraten: Revisionseingriffe vs. Primärimplantationen

Während bei primärer Implantation einer K-TEP oder H-TEP in 31,8 Prozent der Fälle eine Oxacillin-Resistenz vorlag, waren es bei Revisionseingriffen sogar 41,9 Prozent. Dies bestätigt die Ergebnisse von Sanzén et. al., die einen Resistenzanstieg bei den KNS-Stämmen der Hautflora zwischen ihren Hautabstrichen vor und nach Prothesenimplantation verzeichneten (Sanzén und Walder 1988).

Auch bei endoprothetischen Revisionseingriffen gilt Cefuroxim als Standardprophylaxe (Hansen et al. 2014; Trampuz und Zimmerli 2006). Es gibt bisher keine Studien, die Auskunft über das Keimspektrum auf der Haut von Patienten, die sich einem Revisionseingriff unterziehen, geben. Allerdings wurde gezeigt, dass das Infektionsrisiko bei Revisionseingriffen (5 Prozent) höher ist als bei Primärimplantationen (0,2 – 1,1 Prozent) (Urquhart et al. 2010). Laut Perka und Haas liegt es bei 4 Prozent, nach primären Eingriffen dagegen lediglich bei einem Prozent. Bei Patienten mit mindestens zwei Voroperationen beziffern sie es auf drei Prozent (Perka und Haas 2011). Eine ältere Studie gibt die Infektionsraten mit 3,2 Prozent nach 7161 Hüftrevisionen und 5,6 Prozent nach 2714 Knierevisionen an (Hanssen und Rand 1999). Mortazavi et al. zeigten, dass PPI die Hauptursache für Versagen von Revisionsoperationen am Kniegelenk waren (Mortazavi, S M Javad et al. 2011). Daraus ergab sich ein Infektionsrisiko von neun Prozent. Andere Autoren geben dagegen ein bis zu 40-prozentiges Risiko an (Cobo und Del Pozo, Jose Luis 2011).

Aus diesen Erkenntnissen ergibt sich die Frage, warum die Infektionszahlen nach Revisionseingriffen gegenüber primären Eingriffen ansteigen. Eine definitive Antwort gibt es bisher nicht. Eine mögliche Erklärung ist sicherlich, dass das Gelenk schon vor der Revisionsoperation infiziert war, also die Keime dort einfach persistierten. Es würde sich demnach um nicht erkannte Low-grade-Infekte handeln, die erst durch neuere diagnostische Verfahren wie der

Sonikation detektiert werden können (Trampuz et al. 2007). Anhalt dafür gibt es bei Mortavazi et al., da annähernd 60 Prozent der revidierten Kniegelenke aufgrund einer Infektion revidiert wurden (Mortazavi, S M Javad et al. 2011).

Eine andere oder zusätzliche Möglichkeit ist aber auch, dass die erhöhten Infektionsraten auf einem Versagen der PAP begründen. Die teils signifikant höheren Anzahlen an Oxacillin-resistenten Keimen bei Revisionseingriffen in dieser Studie können Anzeichen dafür sein. Die möglichen Hintergründe wiederum sind, dass Patienten, die sich einem Revisionseingriff unterziehen, häufige Krankenhausaufenthalte in der Vergangenheit aufweisen und bereits öfter Antibiotika zur Therapie oder Prophylaxe erhalten haben. Die Krankenhausaufenthalte sind Ursache für eine vermehrte Besiedelung mit resistenten KNS-Stämmen. Stationspersonal trägt sogar signifikant mehr resistente KNS-Stämme auf der Haut als OP-Personal und Operateure (Sanzén und Walder 1988). Damit muss der Kontakt mit Stationspersonal als Risikofaktor für eine Besiedelung mit Oxacillin-resistenten Keimen gelten. Die Gabe von Antibiotika führt zur Selektion resistenter Keime. Die Datenlage hinsichtlich des Einfluss von Antibiotika auf das Mikrobiom der Haut ist dünn, dessen Existenz allerdings unumstritten (Moens und Veldhoen 2012). Flores et al. zeigten, dass sich das Mikrobiom der Hand eines Probanden während der Einnahme von Antibiotika am stärksten veränderte (Flores et al. 2014). Studien haben zudem gezeigt, dass sich aus dem Krankenhaus isolierte Staph. epidermidis-Stämme von solchen, die außerhalb medizinischer Einrichtungen gefunden wurden, hinsichtlich ihres Resistenzmuster und ihrer Fähigkeit zur Biofilmbildung unterscheiden (Ziebuhr et al. 2006). Die dafür verantwortlichen Gene wurden häufiger in den nosokomialen Stämmen sequenziert, die insbesondere gegenüber Oxacillin und Clindamycin höhere Resistenzraten aufwiesen (Conlan et al. 2012).

Die Unterschiede bezüglich der Oxacillin-Resistenz zwischen Primär- und Revisionseingriffen suggerieren einen Wandel weg von Oxacillin als alleiniger Standardprophylaxe bei endoprothetischen Revisionseingriffen hin zu einer Erweiterung um ein potenteres Antibiotikum. Die Ergebnisse dieser Studie werden dabei von Beispielen aus der Literatur sowie den kausal-theoretischen Überlegungen zu den Ursachen der erhöhten Resistenzlage gestützt.

Insbesondere in der Revisionsendoprothetik der Hüfte und in der primären sowie Revisionsendoprothetik des Knies kommen regelmäßig zementierte Implantate zum Einsatz. Aminoglykoside und Clindamycin sind in allen erhältlichen Standardprodukten für Knochenzement enthalten. In dieser Studie zeigten sich ein signifikanter Anstieg der Aminoglykosid-Resistenz von 10,3 auf 27,9 Prozent ($p=0,007$) und ein Anstieg der Clindamycin-Resistenz von 24,3 auf 39,5 Prozent. Sanzén et al. konnten ähnliche Ergebnisse verzeichnen (Sanzén und Walder 1988). Auch hinsichtlich des Knochenzements muss demnach der Einsatz der Standardprodukte im Rahmen von Revisionseingriffen hinterfragt werden.

5.4.4 Resistenzraten: Knie- vs. Hüftgelenk

In Einzelbetrachtung der beiden Gelenktypen lagen die Resistenzraten für Oxacillin am Hüftgelenk bei 24,2 und 46,2 Prozent. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied mit $p=0,042$. Am Kniegelenk war die Resistenzrate mit 42,2 Prozent bei primären Eingriffen sogar höher als bei Revisionen mit 35,3 Prozent. Vergleichbar war es bei den Aminoglykosiden, mit einem signifikanten Anstieg der Resistenz an der Hüfte von 8,1 auf 38,5 Prozent und einer höheren Resistenzrate bei Primäreingriffen am Knie. Bei Clindamycin zeigte sich dagegen am Kniegelenk ein signifikanter Anstieg der Resistenz, von 17,8 auf 47,1 Prozent.

Die oben angeführten Überlegungen und Erklärungen haben auch bei einzelner Betrachtung der Gelenke ihre Gültigkeit. Es bleibt aber noch die Frage nach den Ursachen der unterschiedlichen Resistenzentwicklungen an den beiden Gelenken. Keine der bislang dargestellten oder andere Studien verglichen die Resistenzspektren an unterschiedlichen Gelenken. Grice et al. zeigen allerdings, dass KNS-Stämme besonders seborrhische und feuchte Hautareale wie zum Beispiel die Beugefalte der Leiste besiedeln und weniger trockene Areale wie beispielsweise die Haut am Kniegelenk (Grice et al. 2009). In Zusammenschau mit den oben angestellten Überlegungen, dass hinsichtlich des Anstiegs der Resistenzen bei Revisionseingriffen hauptsächlich die Selektion und Anpassung der KNS-Stämme in der nosokomialen Umgebung ursächlich ist, könnte das vermehrte Auftreten dieser Stämme in der Nähe des Hüftgelenks als Erklärungsansatz dienen. Ein zufälliges Auftreten der Unterschiede kann

aber angesichts der in dieser Fragestellung möglicherweise unterpowernten Studie nicht ausgeschlossen werden.

5.4.5 Vancomycin-Resistenz

Die in dieser Studie getesteten Keime zeigten gegenüber Vancomycin eine Sensibilität von 100 Prozent. Fulkerson et al. zeigten in ihrer Studie in Chicago und New York eine Vancomycin-Sensibilität von 92,9 Prozent für *Staph. epidermidis* und von 98,2 Prozent für *Staph. aureus* (Fulkerson et al. 2006). Bei Stefánsdóttir et al. waren alle 138 intra-operativ isolierten gram-positiven Keime Vancomycin-sensibel (Stefánsdóttir et al. 2009). In der Studie, die 69 periprothetische Infektionen nach Prothesenimplantation und 80 Infektionen nach Wirbelsäulenoperation aufarbeitete, war ebenfalls kein einziger gram-positiver Keim gegen Vancomycin resistent (Norton et al. 2014). Genauso wies auch die schottische Studie, die 72 septische Revisionen an Knie und Hüfte umfasste, nur Vancomycin-sensible *Staph. aureus* und Koagulase-negativen Staphylokokken auf (Malhas et al. 2015).

Durch die Ergebnisse dieser Studie, die von Beispielen aus der Literatur bestätigt werden, kann von einer fast vollständigen Sensibilität der Staphylokokken ausgegangen werden. Einschränkend ist die äußerst niedrige Zahl an *Staph. aureus* in dieser Studie. Man müsste größere Zahlen an Patienten einschließen, um mehr *Staph. aureus* untersuchen zu können. Denn dieser Keim gehört häufig nicht dem Mikrobiom der Haut an. Dennoch wäre Vancomycin angesichts der niedrigen Resistenz ein potentes Mittel zur Prophylaxe durch Staphylokokken ausgelöster PPI.

Während Vancomycin in den bedeutenden Übersichtsartikeln als Standard-PAP sowohl vor primären endoprothetischen Eingriffen als auch vor Revisionseingriffen abgelehnt wurde und lediglich bei Allergie gegenüber anderen Substanzen empfohlen wird (Hansen et al. 2014; Mangram et al. 1999; Trampuz und Zimmerli 2006), untersuchten einige Studien in der jüngeren Vergangenheit dessen Einsatz. Tyllianakis et al. führten eine prospektive randomisierte Studie an einer Klinik in Griechenland durch, in der über 25 Prozent der PPI durch MRSA oder MRSE verursacht wurden. Die Patienten vor primärer Prothesenimplantation wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste

Gruppe erhielt Cefuroxim als PAP, die zweite Vancomycin und die dritte Fusidinsäure. Die Patienten wurden über mindestens zwei Jahre nachuntersucht. Trotz der hohen Prävalenz von multiresistenten Keimen konnte kein relevanter Unterschied hinsichtlich der Infektionsraten zwischen den drei Gruppen ermittelt werden (Tyllianakis et al. 2010). Dazu sollte erwähnt werden, dass in dieser Studie etwa ein Drittel aller gefundenen Keime gegen Fusidinsäure resistent waren.

Einige weitere Aspekte sprechen gegen den standardmäßigen Einsatz von Vancomycin. Zum einen ist das die Tatsache, dass Vancomycin bei Methicillin-sensiblen Staphylokokken weniger wirksam ist als Cephalosporine oder Penicillinase-feste Penicilline (Hansen et al. 2014). Dies wurde bereits 1990 anhand von durch Staph. aureus verursachten Endokarditiden gezeigt (Cantoni et al. 1990). Bull et al. beschreiben eine erhöhte postoperative Infektionsrate (OR=2,79) durch MSSA nach prophylaktischem Einsatz von Vancomycin. Untersucht wurden insgesamt 22 549 Eingriffe, darunter kardiale Bypass-Operationen sowie Hüft- und Knieendoprothetik (Bull et al. 2012). Die eingeschränkte Wirksamkeit von Vancomycin könnte auf seiner lediglich bakteriostatischen Wirkung oder aber auf einer unzureichenden Dosierung beruhen. Oftmals wird standardmäßig ein Gramm der Substanz gegeben, was bei einem erheblichen Anteil der Patienten nicht zu ausreichenden Wirkspiegeln führt (Catanzano et al. 2014). Ein erhebliches Problem stellt auch das vermehrte Auftreten von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) dar, da sich die Therapie derartiger Infektion aufgrund Mangels an wirksamen Antibiotika äußerst schwierig gestaltet. Zudem können die Resistenzgene von VRE beispielsweise auf Staph. aureus übertragen werden. Dabei wurde die Kolonisierung bzw. Infektion durch VRE mit vorhergehendem Einsatz von Vancomycin in Verbindung gebracht (Boyle et al. 1993).

Einige Autoren sprechen sich wegen der Toxizität und der Applikationsprobleme gegen einen Vancomycin-Einsatz aus. Sie schlagen dagegen andere Maßnahmen wie laminar air flow-Belüftung, Chlorhexidin-Duschen oder die Verwendung von Gentamicin-imprägniertem Zement vor (Parvizi et al. 2008; Evans 2011; Hedin und Hembraeus 1993). In dieser Studie trugen die Patienten bei ca. einem Drittel der Revisionseingriffe mindestens

einen Aminoglykosid-resistenten Erreger, was die Wirksamkeit dieser Maßnahme in Frage stellt. Außerdem sollten Probleme mit der Anwendung von Vancomycin nicht auftreten, falls es gewichtsadaptiert (10 to 15 mg/kg) dosiert und rechtzeitig ein bis zwei Stunden vor Operationsbeginn verabreicht wird, um suffiziente Gewebsspiegel zu erreichen. Die oftmals befürchtete Nephrotoxizität tritt bei Einmalgabe nur sehr selten auf und betrifft nur unter ein Prozent der Fälle. Eine zweite Gabe während des Eingriffs wie bei Oxacillin ist aufgrund der langen Halbwertszeit in der Regel nicht notwendig (Fletcher 2007; Meehan et al. 2009).

Andere Autoren befürworten den Einsatz von Vancomycin. Smith et al. wechselten 2008 die Standardprophylaxe bei endoprothetischen Eingriffen an Knie und Hüfte, von Cefazolin auf Vancomycin. Insgesamt wurden 5036 primäre Eingriffe in zwei je zwei-jährigen Zeiträumen eingeschlossen. Unter Vancomycin-Prophylaxe reduzierte sich die Rate der PPI signifikant von 1,0 Prozent auf 0,5 Prozent (Smith et al. 2012). Bestätigung finden diese Ergebnisse in zwei Beispielen in der Herzchirurgie. Garey et al. änderten die Prophylaxe vor koronaren Bypass-Eingriffen von Cefuroxim auf Vancomycin und erzielten eine Reduktion perioperativer Infekte um 2,1 Fälle pro 100 Eingriffen im Vergleich zu Klappen-chirurgischen Eingriffen, bei denen die Prophylaxe nicht umgestellt worden war (Garey et al. 2008). Mit gleicher Intervention plus Rifampin verringerten Spelman et al. die Infektionsraten signifikant von 10,5 auf 4,9 Fälle pro 100 Eingriffen (Spelman et al. 2002).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte den Einsatz von Vancomycin bei Revisionseingriffen von K-TEPs. Liu et al. werteten 414 dieser Eingriffe zwischen 2008 und 2012 aus, wobei ab 2010 Vancomycin zusätzlich zu Cefazolin als PAP gegeben wurde. Dabei sank die PPI-Rate von 7,89 Prozent in den Jahren 2009-2010 signifikant auf 3,13 Prozent in den Jahren 2011-2012 ($p=0,046$). Insbesondere zeigte sich eine Reduktion der durch Methicillin-resistente Keime verursachten PPI von 4,21 auf 0,89 Prozent (Liu et al. 2014).

5.5 Limitationen der Studie

Die bedeutendste Einschränkung dieser Studie war die geringe Fallzahl ($n=155$), was sich vor allem bei Auswertung der seltener aufgetretenen Keime

mit großen Konfidenzintervallen als problematisch darstellte. Das in mehreren Übersichtsartikeln (Trampuz und Zimmerli 2006; Winkler et al. 2014; Corvec et al. 2012; Shuman und Malani 2011) zitierte, für periprothetische Infekte verantwortliche Keimspektrum geht allerdings auf zwei Studien mit noch geringeren Fallzahlen zurück. Laffer et al. und Giulieri et al. untersuchten 40 Fälle periprothetischer Infekte am Knie bzw. 63 Fälle an der Hüfte (Laffer et al. 2006; Giulieri et al. 2004). Dagegen kommen innerhalb der großen Prothesenregister natürlich viel höhere Fallzahlen zustande. Dale et al. konnten 2012 2778 Revisionseingriffe bei periprothetischen H-TEP-Infekten nach 432168 primären Eingriffen aus dem nordischen Endoprothesenregister auswerten. Dabei konnten sie einen Anstieg der Häufigkeit der PPI von 0,46 auf 0,71 Prozent verzeichnen (Dale et al. 2012). Namba et al. griffen auf 30,491 Fälle primärer H-TEPs aus dem Kaiser Permanente Total Joint Replacement Registry zurück und machten so eine Aufstellung möglicher Risikofaktoren für PPI (Namba et al. 2012). Da die einzelnen Keime in den Datenbanken aber nur bei PPI und intraoperativ erfasst wurden, kann nicht auf individuelle Resistenzlage der Patienten eingegangen werden. Weitere Limitationen dieser Studie lagen darin, dass das Kollektiv nur eine bestimmte Population in Süddeutschland einschloss und dass es kein Follow-up gab, um die bei Infekten intraoperativ gefundenen Keime mit den präoperativ isolierten Hautkeimen zu vergleichen.

Die Kontamination während der Probenentnahme stellte eine Gefahr dar. Der jeweilige Untersucher desinfizierte sich zwar zuvor ausgiebig die Hände, vom Einsatz steriler Handschuhe wurde aber aus Gründen der Praktikabilität abgesehen. Es wäre also theoretisch möglich gewesen, dass die identifizierten Keime nicht von der Hautflora des Patienten, sondern der des Untersuchers stammten. Eine Studie (Falk-Brynhildsen et al. 2013) wurde unter sterilen Bedingungen durchgeführt, um perioperative Kontaminationen aufzudecken. Die beispielhafte Darstellung der an zwei unterschiedlichen Tagen akquirierten Daten (4.1.3, Tab. 6 und Tab. 7) spricht gegen eine Kontamination während der Probenentnahme. Sie zeigt, dass sich die Patienten bei Keimen bzw. Keimspektren deutlich unterschieden und an diesen Tagen keine zwei gleichen Keime mit identischem Resistenzspektrum auftraten.

Zur Materialgewinnung wurde mit einem trockenen Viskose-Tupfer fünfmal entlang der zu erwartenden Schnittführung abgestrichen. Falk-Brynhildsen et al. erzielten 2013 nach Abstrichen mit Viskose-Tupfern ein häufigeres Keimwachstum als mit Nylon-Tupfern oder Abklatschplatten (Falk-Brynhildsen et al. 2013). Sie strichen allerdings 12-mal über ein definiertes Hautareal, (Redel et al. 2013) sogar 30-mal (Redel et al. 2013). Dagegen wiesen Panpradist et al. nach, dass Viskose-Tupfer in der Keimaufnahme schlechter abschnitten als Nylon-, Polyester- oder Polyurethane-Tupfer. Außerdem wiesen sie in ihrer Studie bei angefeuchteten Tupfern mehr Keime nach als bei trockenen (Panpradist et al. 2014). Auch Falk-Brynhildsen et al. und Hambræus et al. feuchteten die Tupfer an, um mehr Keime aufzunehmen. In dieser Studie fand die Probengewinnung am jeweiligen Operationstag frühmorgens statt. Um den Stationsablauf nicht zu beeinträchtigen und die Patienten nicht unnötig zu stören, wurde für diese Studie festgelegt, je fünfmal abzustreichen. Aus diesen Gründen und um einen zügigen Ablauf zu gewährleisten wurde auf eine Anfeuchtung des Abstrichtupfers ebenso verzichtet. Die verwendeten Viskose-Tupfer werden standardmäßig für Hautabstriche am Klinikum rechts der Isar benutzt. Sicherlich hätte durch das Anfeuchten und häufigeres Abstreichen die Keimausbeute dieser Studie gesteigert werden können. Für die Wahl des Tupfermaterials liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Dennoch wurde mit der hier angewandten Methodik lediglich in fünf (3,2 Prozent) der 155 Fälle kein einziger Keim nachgewiesen (Tab. 4).

5.6 Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich der Resistenzraten von Oxacillin und Vancomycin sprechen für einen zusätzlichen Einsatz von letzterem, zumindest zur Standardprophylaxe bei endoprothetischen Revisionseingriffen. Einige Studien attestierten Vancomycin in der Praxis niedrigere Infektraten als den aktuell standardmäßig eingesetzten Substanzen. Andere Beispiele aus der Literatur kamen zu gegensätzlichen Ergebnissen. Vor dem Hintergrund der Gefahren, vornehmlich der Erzeugung weiterer Antibiotikaresistenzen, ist es schwierig, einen generellen Einsatz von Vancomycin zu rechtfertigen. Dennoch könnte angesichts der hohen Resistenzraten bei Revisionseingriffen in dieser

Studie und der Ergebnisse von Liu et. al eine Erweiterung der PAP vor Revisionseingriffen erwogen werden. Es müssten allerdings weitere Studien durchgeführt werden. Beispielsweise könnte diese Studie fortgesetzt werden, um höhere Keimzahlen zu erlangen. Zudem könnten die Fälle nachbeobachtet werden und im Falle einer Infektion die intraoperativ isolierten Keime mit dem präoperativen Hautkeimspektrum verglichen werden. Damit würde der kausale Zusammenhang dargestellt werden. Außerdem sollten Daten von weiteren Kliniken eingeschlossen werden, um die Resistenzlage umfassender bewerten zu können. Von höchster Aussagekraft wären sicherlich die Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie, in der die PAP mittels Oxacillin alleine und erweitert durch Vancomycin verglichen werden.

6 Zusammenfassung

Die Anzahl der Endoprothesenimplantationen nimmt weltweit stetig zu. Dabei bleibt die periprothetische Infektion eine der häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen. Trotz leitliniengerechter perioperativer Antibiotikaprophylaxe und strenger aseptischer chirurgischer Arbeitstechniken nehmen auch die periprothetischen Infektionen weiter zu. Dabei erscheint es bedeutsam, dass insbesondere das Resistenzspektrum der zur residenten Hautflora gehörenden und für die bedeutsamen low-grade Infektionen verantwortlichen Koagulase-negativen Staphylokokken sich im Verlauf relevant verändert hat.

Um die Relevanz von veränderten Antibiotikaresistenzen und den Nutzen der aktuell zur Prophylaxe eingesetzten Antibiotika zu evaluieren, wurden in der vorliegenden Studie die Keimbesiedelung im Operationsgebiet von Patienten vor endoprothetischen Primär- oder Revisionseingriffen an Knie- oder Hüftgelenk untersucht und die Resistenzmuster der Bakterien analysiert.

Bei 155 Patienten wurde dafür am Operationstag ein Hautabstrich zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen. Alle Keime wurden differenziert und deren Resistenzspektren gegenüber einer Standardauswahl an Antibiotikaklassen bestimmt.

Bei 96,8 Prozent der Patienten wurde mindestens ein Keim aus dem Operationsgebiet isoliert. Koagulase-negative Staphylokokken traten mit 88,9 Prozent am häufigsten auf. In 34,7 Prozent aller Fälle zeigte sich eine Resistenz gegenüber Oxacillin, das als Stellvertreter der üblicherweise zur Antibiotikaprophylaxe eingesetzten Cephalosporine fungiert. Außerdem war die Oxacillin-Resistenz bei Patienten mit Revisionseingriffen mit einem Anteil von 41,9 Prozent deutlich höher als bei primären Eingriffen mit einem Anteil von 31,8 Prozent. Am Hüftgelenk war dieser Unterschied sogar signifikant ($p=0,042$). Gegenüber Vancomycin war keiner der 253 detektierten Keime resistent.

Die Ergebnisse zeigen hohe Resistenzraten gegenüber der zur perioperativen Standardprophylaxe empfohlenen Cephalosporine, insbesondere bei H-TEP-Revisionseingriffen. Schlussfolgernd könnte daher eine Erweiterung der perioperativen Antibiotikaprophylaxe um Vancomycin erwogen werden, um die

Rate von durch Hautflora verursachten periprothetischen Infektionen zu senken. Um diesbezüglich eine evidenz-basierte Empfehlung formulieren zu können, ist eine weiterführende wissenschaftliche Aufarbeitung in Form von prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studien notwendig.

7 Literaturverzeichnis

Anderson, D. J.; Kaye, K. S.; Classen, D.; Arias, K. M.; Podgorny, K.; Burstin, H.; Calfee, D. P.; Coffin, S. E.; Dubberke, E. R.; Fraser, V.; Gerding, D. N.; Griffin, F. A.; Gross, P.; Klompas, M.; Lo, E.; Marschall, J.; Mermel, L. A.; Nicolle, L.; Pegues, D. A.; Perl, T. M.; Saint, S.; Salgado, C. D.; Weinstein, R. A.; Wise, R.; Yokoe, D. S.: Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. In: *Infect Control Hosp Epidemiol* 29 Suppl 1 (2008), S51-61.

Banke, I. J.; Eisenhart-Rothe, R. von; Mühlhofer, H M L: Epidemiologie und Prophylaxe periprothetischer Infektionen. In: *Der Orthopäde* 44 (2015), S. 928–933.

Benagli, C.; Rossi, V.; Dolina, M.; Tonolla, M.; Petrini, O.: Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for the identification of clinically relevant bacteria. In: *PLoS ONE* 6 (2011), e16424.

Bertin, K. C.; Röttinger, H.: Anterolateral Mini-incision Hip Replacement Surgery. In: *Clinical orthopaedics and related research* 429 (2004), S. 248–255.

Bjerkan, G.; Witsø, E.; Nor, A.; Viset, T.; Løseth, K.; Lydersen, S.; Persen, L.; Bergh, K.: A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. In: *Journal of medical microbiology* 61 (2012), S. 572–581.

Bobenchik, A. M.; Hindler, J. A.; Giltner, C. L.; Saeki, S.; Humphries, R. M.: Performance of Vitek 2 for antimicrobial susceptibility testing of *Staphylococcus* spp. and *Enterococcus* spp. In: *Journal of clinical microbiology* 52 (2014), S. 392–397.

Bongartz, T.; Halligan, C. S.; Osmon, D. R.; Reinalda, M. S.; Bamlet, W. R.; Crowson, C. S.; Hanssen, A. D.; Matteson, E. L.: Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum* 59 (2008), S. 1713–1720.

Boyle, J. F.; Soumakis, S. A.; Rendo, A.; Herrington, J. A.; Gianarkis, D. G.; Thurberg, B. E.; Painter, B. G.: Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. In: *J. Clin. Microbiol.* 31 (1993), S. 1280–1285.

Bull, A. L.; Worth, L. J.; Richards, M. J.: Impact of vancomycin surgical antibiotic prophylaxis on the development of methicillin-sensitive staphylococcus aureus surgical site infections: report from Australian Surveillance Data (VICNISS). In: *Ann Surg* 256 (2012), S. 1089–1092.

Cantoni, L.; Glauser, M. P.; Bille, J.: Comparative efficacy of daptomycin, vancomycin, and cloxacillin for the treatment of Staphylococcus aureus endocarditis in rats and role of test conditions in this determination. In: *Antimicrob Agents Chemother* 34 (1990), S. 2348–2353.

Catanzano, A.; Phillips, M.; Dubrovskaya, Y.; Hutzler, L.; Bosco, J. 3.: The standard one gram dose of vancomycin is not adequate prophylaxis for MRSA. In: *Iowa Orthop J* 34 (2014), S. 111–117.

Classen, D. C.; Evans, R. S.; Pestotnik, S. L.; Horn, S. D.; Menlove, R. L.; Burke, J. P.: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. In: *N. Engl. J. Med.* 326 (1992), S. 281–286.

Cobo, J.; Del Pozo, Jose Luis: Prosthetic joint infection: diagnosis and management. In: *Expert review of anti-infective therapy* 9 (2011), S. 787–802.

Cobo, J.; Miguel, L. G. S.; Euba, G.; Rodríguez, D.; García-Lechuz, J. M.; Riera, M.; Falgueras, L.; Palomino, J.; Benito, N.; del Toro, M. D.; Pigrau, C.; Ariza, J.: Early prosthetic joint infection. Outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. In: *Clinical Microbiology and Infection* 17 (2011), S. 1632–1637.

Conlan, S.; Mijares, L. A.; Becker, J.; Blakesley, R. W.; Bouffard, G. G.; Brooks, S.; Coleman, H.; Gupta, J.; Gurson, N.; Park, M.; Schmidt, B.; Thomas, P. J.; Otto, M.; Kong, H. H.; Murray, P. R.; Segre, J. A.: Staphylococcus epidermidis pan-genome sequence analysis reveals diversity of skin commensal and hospital infection-associated isolates. In: *Genome biology* 13 (2012), R64.

Corvec, S.; Portillo, M. E.; Pasticci, B. M.; Borens, O.; Trampuz, A.: Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. In: *The International journal of artificial organs* 35 (2012), S. 923–934.

Costerton, J. W.; Stewart, P. S.; Greenberg, E. P.: Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. In: *Science* 284 (1999), S. 1318–1322.

- Crowe, B.; Payne, A.; Evangelista, P. J.; Stachel, A.; Phillips, M. S.; Slover, J. D.; Inneh, I. A.; Iorio, R.; Bosco, J. A.: Risk Factors for Infection Following Total Knee Arthroplasty. A Series of 3836 Cases from One Institution. In: *The Journal of Arthroplasty* 30 (2015), S. 2275–2278.
- Daeschlein, G.; Alborova, J.; Patzelt, A.; Kramer, A.; Lademann, J.: Kinetics of physiological skin flora in a suction blister wound model on healthy subjects after treatment with water-filtered infrared-A radiation. In: *Skin pharmacology and physiology* 25 (2012), S. 73–77.
- Dale, H.; Fenstad, A. M.; Hallan, G.; Havelin, L. I.; Furnes, O.; Overgaard, S.; Pedersen, A. B.; Kärrholm, J.; Garellick, G.; Pulkkinen, P.; Eskelinen, A.; Mäkelä, K.; Engesaeter, L. B.: Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. In: *Acta orthopaedica* 83 (2012), S. 449–458.
- Della Valle, C.; Parvizi, J.; Bauer, T. W.; Di Cesare, Paul E; Evans, R. P.; Segreti, J.; Spangehl, M. (2010): The diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. Online verfügbar unter <http://www.aaos.org/research/guidelines/PJlguideline.pdf>, zuletzt geprüft am 20.12.2016.
- Diekema, D. J.; Pfaller, M. A.; Schmitz, F. J.; Smayevsky, J.; Bell, J.; Jones, R. N.; Beach, M.: Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. In: *Clin. Infect. Dis.* 32 Suppl 2 (2001), S114-132.
- Engesaeter, L. B.; Lie, S. A.; Espehaug, B.; Furnes, O.; Vollset, S. E.; Havelin, L. I.: 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. In: *Acta orthopaedica Scandinavica* 74 (2003), S. 644–651.
- Evans, R. P.: Current concepts for clean air and total joint arthroplasty: laminar airflow and ultraviolet radiation: a systematic review. In: *Clinical orthopaedics and related research* 469 (2011), S. 945–953.

Falk-Brynhildsen, K.; Friberg, O.; Söderquist, B.; Nilsson, U. G.: Bacterial colonization of the skin following aseptic preoperative preparation and impact of the use of plastic adhesive drapes. In: *Biological research for nursing* 15 (2013), S. 242–248.

Felson, D. T.; Naimark, A.; Anderson, J.; Kazis, L.; Castelli, W.; Meenan, R. F.: The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. the framingham osteoarthritis study. In: *Arthritis & Rheumatism* 30 (1987), S. 914–918.

Fletcher, N.: Prevention of Perioperative Infection. In: *J Bone Joint Surg Am* 89 (2007), S. 1605–1618.

Flores, G.; Caporaso, G.; Henley, J.; Rideout, J.; Domogala, D.; Chase, J.; Leff, J.; Vázquez-Baeza, Y.; Gonzalez, A.; Knight, R.; Dunn, R.; Fierer, N.: Temporal variability is a personalized feature of the human microbiome. In: *Genome Biol.* 15 (2014), S. 531.

Fuchs, J.; Rabenberg, M.; Scheidt-Nave, C.: Prävalenz ausgewählter muskuloskelettaler Erkrankungen: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56 (2013), S. 678–686.

Fulkerson, E.; Valle, Craig J Della; Wise, B.; Walsh, M.; Preston, C.; Di Cesare, Paul E: Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. In: *J Bone Joint Surg Am* 88 (2006), S. 1231–1237.

Garellick, G.; Kärrholm, J.; Rogmark, C.; Herberts, P. (2011): Swedish Hip Arthroplasty Register Annual Report 2010. Online verfügbar unter <http://www.shpr.se/Libraries/Documents/AnnualReport-2010-2-eng.sflb.ashx>, zuletzt geprüft am 20.12.2016.

Garey, K. W.; Lai, D.; Dao-Tran, T. K.; Gentry, L. O.; Hwang, L. Y.; Davis, B. R.: Interrupted time series analysis of vancomycin compared to cefuroxime for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 52 (2008), S. 446–451.

Giulieri, S. G.; Graber, P.; Ochsner, P. E.; Zimmerli, W.: Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. In: *Infection* 32 (2004), S. 222–228.

Grice, E. A.; Kong, H. H.; Conlan, S.; Deming, C. B.; Davis, J.; Young, A. C.; Bouffard, G. G.; Blakesley, R. W.; Murray, P. R.; Green, E. D.; Turner, M. L.; Segre, J. A.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. In: *Science (New York, N.Y.)* 324 (2009), S. 1190–1192.

Haenle, M.; Skripitz, C.; Mittelmeier, W.; Skripitz, R.: Ökonomische Auswirkungen infizierter Hüfttotalendoprothesen im DRG-System. In: *Orthopade* 41 (2012), S. 467–476.

Hansen, E.; Belden, K.; Silibovsky, R.; Vogt, M.; Arnold, W.; Bicanic, G.; Bini, S.; Catani, F.; Chen, J.; Ghazavi, M.; Godefroy, K. M.; Holham, P.; Hosseinzadeh, H.; Kim, Kang I I; Kirketerp-Møller, K.; Lidgren, L.; Lin, J. H.; Lonner, J. H.; Moore, C. C.; Papagelopoulos, P.; Poultides, L.; Randall, R. L.; Roslund, B.; Saleh, K.; Salmon, J. V.; Schwarz, E.; Stuyck, J.; Dahl, A. W.; Yamada, K.: Perioperative antibiotics. In: *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society* 32 Suppl 1 (2014), S31–59.

Hanssen, A. D.; Rand, J. A.: Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. In: *Instr Course Lect* 48 (1999), S. 111–122.

Harris, W. H.; Sledge, C. B.: Total hip and total knee replacement (1). In: *N Engl J Med* 323 (1990), S. 725–731.

Hassenpflug, J.; Jansson, V.; Liebs, T. R.; Mannel, H.; Melsheimer, O.; Steinbrück, A.; Wente, M.; Grothaus, F.-J.: Endoprothesenregister Deutschland Statusbericht 2014. Online verfügbar unter http://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/EPRD_Statusberich_2014_FINAL_Online_Version.pdf, zuletzt geprüft am 20.12.2016.

Hassenpflug, J.; Liebs, T. R.: Registries as a tool for optimizing safety of endoprotheses. Experiences from other countries and the setup of the German arthroplasty register. In: *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57 (2014), S. 1376–1383.

Havelin, L. I.; Am Fenstad: The Nordic Arthroplasty Register Association: a unique collaboration between 3 national hip arthroplasty registries with 280,201 THRs. In: *Acta orthopaedica* 80 (2009), S. 393–401.

- Hedin, G.; Hambraeus, A.: Daily scrub with chlorhexidine reduces skin colonization by antibiotic-resistant *Staphylococcus epidermidis*. In: *Journal of Hospital Infection* 24 (1993), S. 47–61.
- Hellmann, M.; Mehta, S. D.; Bishai, D. M.; Mears, S. C.; Zenilman, J. M.: The estimated magnitude and direct hospital costs of prosthetic joint infections in the United States, 1997 to 2004. In: *The Journal of Arthroplasty* 25 (2010), 766-71.e1.
- Hill, C.; Flamant, R.; Mazas, F.; Evrard, J.: Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. In: *Lancet* 11 (1981), S. 795–796.
- Hofer, D.: Antimicrobial textiles, skin-borne flora and odour. In: *Curr Probl Dermatol* 33 (2006), S. 67–77.
- Huber, J.; Dabis, E.; Zumstein, M. D.; Hüsler, J.: Relativer Effekt pro Patient (REPP)--Ergebnisgruppen am Beispiel der Hüfttotalendoprothese und Knieendoprothese. In: *Z Orthop Unfall* 151 (2013), S. 239–242.
- James, P. J.; Butcher, I. A.; Gardner, E. R.; Hamblen, D. L.: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* in infection of hip arthroplasties. In: *J Bone Joint Surg Br* 76 (1994), S. 725–727.
- Javad Parvizi; Benjamin Zmistowski; Elie F. Berbari; Thomas W. Bauer; Bryan D. Springer; Craig J. Della Valle; Kevin L. Garvin; Montri D. Wongworawat; Charalampos G. Zalavras; Thomas K. Fehring; Douglas R. Osmon; Michael A. Mont; Robert L. Barrack; Keith R. Berend; John L. Esterhai; Nana; Mark J. Spangehl and John Segreti.: New definition for periprosthetic joint infection. In: *The Journal of Arthroplasty* 26 (2011), S. 1136–1138.
- Jerosch, J.; Theising, C.; Fadel, M. E.: Antero-lateral minimal invasive (ALMI) approach for total hip arthroplasty technique and early results. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 126 (2006), S. 164–173.
- Jordan, J. M.; Helmick, C. G.; Renner, J. B.; Luta, G.; Dragomir, A. D.; Woodard, J.; Fang, F.; Schwartz, T. A.; Abbate, L. M.; Callahan, L. F.; Kalsbeek, W. D.; Hochberg, M. C.: Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. In: *J Rheumatol* 34 (2007), S. 172–180.

Jordan, J. M.; Helmick, C. G.; Renner, J. B.; Luta, G.; Dragomir, A. D.; Woodard, J.; Fang, F.; Schwartz, T. A.; Nelson, A. E.; Abbate, L. M.; Callahan, L. F.; Kalsbeek, W. D.; Hochberg, M. C.: Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project. In: *J Rheumatol* 36 (2009), S. 809–815.

Kamath, A. F.; Ong, K. L.; Lau, E.; Chan, V.; Vail, T. P.; Rubash, H. E.; Berry, D. J.; Bozic, K. J.: Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. In: *The Journal of Arthroplasty* 30 (2015), S. 1492–1497.

Kapadia, B. H.; Berg, R. A.; Daley, J. A.; Fritz, J.; Bhave, A.; Mont, M. A.: Periprosthetic joint infection. In: *The Lancet* 387 (2016), S. 386–394.

Kurtz, S. M.; Lau, E.; Watson, H.; Schmier, J. K.; Parvizi, J.: Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. In: *The Journal of Arthroplasty* 27 (2012), 61-65.e1.

Laffer, R. R.; Graber, P.; Ochsner, P. E.; Zimmerli, W.: Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. In: *Clin Microbiol Infect* 12 (2006), S. 433–439.

Lamagni, T.: Epidemiology and burden of prosthetic joint infections. In: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69 (2014), i5-i10.

Liu, C.; Kakis, A.; Nichols, A.; Ries, M. D.; Vail, T. P.; Bozic, K. J.: Targeted use of vancomycin as perioperative prophylaxis reduces periprosthetic joint infection in revision TKA. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.* 472 (2014), S. 227–231.

Malhas, A. M.; Lawton, R.; Reidy, M.; Nathwani, D.; Clift, B. A.: Causative organisms in revision total hip & knee arthroplasty for infection: Increasing multi-antibiotic resistance in coagulase-negative Staphylococcus and the implications for antibiotic prophylaxis. In: *Surgeon* (2015), S. 250–255.

Mangram, A. J.; Horan, T. C.; Pearson, M. L.; Silver, L. C.; Jarvis, W. R.: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. In: *Am J Infect Control* 27 (1999), 97-132; quiz 133-4; discussion 96.

Mauerhan; Nelson, C. L.: Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. In: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 76 (1994), S. 39–45.

Meehan, J.; Jamali, A. A.; Nguyen, H.: Prophylactic Antibiotics in Hip and Knee Arthroplasty. In: *The Journal of Bone & Joint Surgery* 91 (2009), S. 2480–2490.

Mihailescu, R.; Furustrand Tabin, U.; Corvec, S.; Oliva, A.; Betrisey, B.; Borens, O.; Trampuz, A.: High activity of Fosfomycin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. In: *Antimicrobial agents and chemotherapy* 58 (2014), S. 2547–2553.

Moens, E.; Veldhoen, M.: Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. In: *Immunology* 135 (2012), S. 1–8.

Mortazavi, S M Javad; Molligan, J.; Austin, M. S.; Purtill, J. J.; Hozack, W. J.; Parvizi, J.: Failure following revision total knee arthroplasty: infection is the major cause. In: *International orthopaedics* 35 (2011), S. 1157–1164.

Mühlhofer, H.M.L.; Gollwitzer, H.; Lenze, F.; Feihl, S.; Pohlig, F.; Eisenhart-Rothe, R. von; Schauwecker, J.: Periprothetischer Infekt des Hüftgelenks. Klinisches Vorgehen. In: *Der Orthopäde* 44 (2015), S. 357–365.

Namba, R. S.; Inacio, M. C.S.; Paxton, E. W.: Risk Factors Associated with Deep Surgical Site Infections After Primary Total Knee Arthroplasty. In: *J Bone Joint Surg Am* 95 (2013), S. 775–782.

Namba, R. S.; Inacio, M C S; Paxton, E. W.: Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 94 (2012), S. 1330–1338.

Nelson, C. L.; Green, T. G.; Porter, R. A.; Warren, R. D.: One day versus seven days of preventive antibiotic therapy in orthopedic surgery. In: *Clin Orthop Relat Res* (1983), S. 258–263.

Norton, T. D.; Skeete, F.; Dubrovskaya, Y.; Phillips, M. S.; Bosco, Joseph D 3rd; Mehta, S. A.: Orthopedic surgical site infections: analysis of causative bacteria and implications for antibiotic stewardship. In: *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 43 (2014), E89-92.

- Nöth, U.; Nedopil, A.; Holzapfel, B. M.; Koppmair, M.; Rolf, O.; Goebel, S.; Eulert, J.; Rudert, M.: Der minimal-invasive anteriore Zugang. In: *Der Orthopäde* 41 (2012), S. 390–398.
- Ong, K. L.; Kurtz, S. M.; Lau, E.; Bozic, K. J.; Berry, D. J.; Parvizi, J.: Prosthetic Joint Infection Risk After Total Hip Arthroplasty in the Medicare Population. In: *The Journal of Arthroplasty* 24 (2009), S. 105–109.
- Panpradist, N.; Toley, B. J.; Zhang, X.; Byrnes, S.; Buser, J. R.; Englund, J. A.; Lutz, B. R.: Swab sample transfer for point-of-care diagnostics: characterization of swab types and manual agitation methods. In: *PloS one* 9 (2014), e105786.
- Parvizi, J.; Adeli, B.; Zmistowski, B.; Restrepo, C.; Greenwald, A. S.: Management of Periprosthetic Joint Infection. The Current Knowledge. In: *J Bone Joint Surg Am* 94 (2012), e104 1.
- Parvizi, J.; Saleh, K. J.; Ragland, P. S.; Pour, A. E.; Mont, M. A.: Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. In: *Acta orthopaedica* 79 (2008), S. 335–341.
- Pavel, A.; Smith, R. L.: Prophylactic antibiotics in clean orthopaedic surgery. In: *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 56 (1974), S. 777–782.
- Pérez-Vázquez, M.; Oliver, A.; Sánchez del Saz, Begoña; Loza, E.; Baquero, F.; Cantón, R.: Performance of the VITEK2 system for identification and susceptibility testing of routine Enterobacteriaceae clinical isolates. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 17 (2001), S. 371–376.
- Perka, C.; Haas, N.: Periprothetische Infektion. In: *Chirurg* 82 (2011), S. 218–226.
- Phillips, J. E.; Crane, T. P.; Noy, M.; Elliott, T S J; Grimer, R. J.: The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. In: *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 88 (2006), S. 943–948.
- Rachbauer, F.: Minimal-invasive Hüftendoprothetik über einen direkten vorderen Zugang. In: *Der Orthopäde* 34 (2005), 1103-4, 1106-8, 1110.
- Redel, H.; Gao, Z.; Li, H.; Alekseyenko, A. V.; Zhou, Y.; Perez-Perez, G. I.; Weinstock, G.; Sodergren, E.; Blaser, M. J.: Quantitation and composition of

cutaneous microbiota in diabetic and nondiabetic men. In: *The Journal of infectious diseases* 207 (2013), S. 1105–1114.

Robertsson, O.; Bizjajeva, S.; Fenstad, A. M.; Furnes, O.; Lidgren, L.; Mehnert, F.; Odgaard, A.; Pedersen, A. B.; Havelin, L. I.: Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. A pilot study from the Nordic Arthroplasty Register Association. In: *Acta orthopaedica* 81 (2010), S. 82–89.

Roth, A.; Layher, F.; Venbrocks, R.-A.: Transgluteale Miniinzision. Technik und eigene Resultate. In: *Der Orthopäde* 35 (2006), 744, 746-750.

Sanzén, L.; Walder, M.: Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci in an orthopaedic department. In: *J Hosp Infect.* (1988), S. 103–108.

Seng, P.; Drancourt, M.; Gouriet, F.; La Scola, B.; Fournier, P.-E.; Rolain, J. M.; Raoult, D.: Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. In: *Clin. Infect. Dis.* 49 (2009), S. 543–551.

Shuman, E. K.; Malani, P. N.: Prevention and management of prosthetic joint infection in older adults. In: *Drugs & aging* 28 (2011), S. 13–26.

Smith, E. B.; Wynne, R.; Joshi, A.; Liu, H.; Good, R. P.: Is it time to include vancomycin for routine perioperative antibiotic prophylaxis in total joint arthroplasty patients? In: *J Arthroplasty* 27 (2012), S. 55–60.

Soriano, A.; García, S.; Bori, G.; Almela, M.; Gallart, X.; Macule, F.; Sierra, J.; Martínez, J. A.; Suso, S.; Mensa, J.: Treatment of acute post-surgical infection of joint arthroplasty. In: *Clinical Microbiology and Infection* 12 (2006), S. 930–933.

Spelman, D.; Harrington, G.; Russo, P.; Wesselingh, S.: Clinical, microbiological, and economic benefit of a change in antibiotic prophylaxis for cardiac surgery. In: *Infect Control Hosp Epidemiol* 23 (2002), S. 402–404.

Stefánsdóttir, A.; Johansson, A.; Lidgren, L.; Wagner, P.; W-Dahl, A.: Bacterial colonization and resistance patterns in 133 patients undergoing a primary hip- or knee replacement in Southern Sweden. In: *Acta orthopaedica* 84 (2013), S. 87–91.

- Stefánsdóttir, A.; Johansson, D.; Knutson, K.; Lidgren, L.; Robertsson, O.: Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. In: *Scandinavian journal of infectious diseases* 41 (2009), S. 831–840.
- Tande, A. J.; Patel, R.: Prosthetic Joint Infection. In: *Clinical Microbiology Reviews* 27 (2014), S. 302–345.
- Trampuz, A.; Perka, C.; Borens, O.: [Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment]. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 138 (2013), S. 1571–1573.
- Trampuz, A.; Piper, K. E.; Jacobson, M. J.; Hanssen, A. D.; Unni, K. K.; Osmon, D. R.; Mandrekar, J. N.; Cockerill, F. R.; Steckelberg, J. M.; Greenleaf, J. F.; Patel, R.: Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. In: *The New England journal of medicine* 357 (2007), S. 654–663.
- Trampuz, A.; Zimmerli, W.: Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. In: *Drugs* 66 (2006), S. 1089–1105.
- Tyllianakis, M. E.; Karageorgos, A. C.; Marangos, M. N.; Saridis, A. G.; Lambiris, E. E.: Antibiotic prophylaxis in primary hip and knee arthroplasty: comparison between cefuroxime and two specific antistaphylococcal agents. In: *The Journal of Arthroplasty* 25 (2010), S. 1078–1082.
- Urquhart, D. M.; Hanna, F. S.; Brennan, S. L.; Wluka, A. E.; Leder, K.; Cameron, P. A.; Graves, S. E.; Cicuttini, F. M.: Incidence and Risk Factors for Deep Surgical Site Infection After Primary Total Hip Arthroplasty. A Systematic Review. In: *The Journal of Arthroplasty* 25 (2010), 1216-1222.e3.
- Vanhegan, I. S.; Malik, A. K.; Jayakumar, P.; Ul Islam, S.; Haddad, F. S.: A financial analysis of revision hip arthroplasty. The economic burden in relation to the national tariff. In: *The Bone & Joint Journal* 94-B (2012), S. 619–623.
- Weber, W. P.; Marti, W. R.; Zwahlen, M.; Misteli, H.; Rosenthal, R.; Reck, S.; Fueglistaler, P.; Bolli, M.; Trampuz, A.; Oertli, D.; Widmer, A. F.: The timing of surgical antimicrobial prophylaxis. In: *Annals of surgery* 247 (2008), S. 918–926.
- Winkler, T.; Trampuz, A.; Hardt, S.; Janz, V.; Kleber, C.; Perka, C.: [Periprosthetic infection after hip arthroplasty]. In: *Der Orthopäde* 43 (2014), S. 70–78.

Woolf, A. D.; Pfleger, B.: Burden of major musculoskeletal conditions. In: *Bulletin of the World Health Organization* 81 (2003), S. 646–656.

Ziebuhr, W.; Hennig, S.; Eckart, M.; Kränzler, H.; Batzilla, C.; Kozitskaya, S.: Nosocomial infections by *Staphylococcus epidermidis*: how a commensal bacterium turns into a pathogen. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 28 Suppl 1 (2006), S14-20.

Zimmerli, W.; Trampuz, A.; Ochsner, P. E.: Prosthetic-joint infections. In: *The New England journal of medicine* 351 (2004), S. 1645–1654.

Zimmerli, W.; Waldvogel, F. A.; Vaudaux, P.; Nydegger, U. E.: Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. In: *J Infect Dis* 146 (1982), S. 487–497.

Anhang

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Hans Gollwitzer für die Bereitstellung meines Themas und bei Herrn Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe für die Möglichkeit, meine Studie in seiner Klinik durchzuführen.

Mein Dank für die ausgezeichnete Betreuung meiner Arbeit gebührt Herrn Dr. Heinrich Mühlhofer. In intensiver Zusammenarbeit stand er mir bei Planung, Durchführung und schließlich Niederschrift stets zur Seite.

Ich bedanke mich herzlich bei Herrn Dr. Johannes Schauwecker, der nicht nur mit vielen konstruktiven Vorschlägen und seiner finalen Durchsicht einen großen Anteil am Gelingen meiner Arbeit hatte, sondern mich während meines gesamten klinischen Studiums und darüber hinaus als Mentor begleitete.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dirk H. Busch für die Möglichkeit zur Hospitation seines Instituts, bei Frau Dr. Susanne Feihl für die mikrobiologische Beratung zur Vorbereitung und praktischen Durchführung meiner Arbeit und bei Herrn Florian Laux für die Unterstützung in statistischen Fragen.

Herzlichen Dank sage ich auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich stets bestärkt haben und auf unterschiedliche Weise bestens unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Freundin Paula, die mir die ganze Zeit über ein unschätzbar wichtiger Rückhalt gewesen ist.

Lebenslauf

Lukas Deiß

Geboren am 26. Mai 1989 in München

Studium

10/2011 – 06/2016

Studium der Humanmedizin

Technische Universität München

Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung: sehr gut (1,16)

05/2015 – 04/2016

Praktisches Jahr

- Orthopädie und Unfallchirurgie am St. Joseph Krankenhaus, Berlin
- Viszeralchirurgie am Northern General Hospital, Sheffield, UK, und chirurgische Notaufnahme am Klinikum rechts der Isar, München
- Kardiologie und Gastroenterologie am Rotkreuzklinikum, München

08/2012 – 02/2013

Auslandsaufenthalt

Université Catholique de Lille, Frankreich

10/2009 – 09/2011

Studium der Humanmedizin

Ludwig-Maximilians-Universität München

Zivildienst

09/2008 – 05/2009

OP-Pfleger

Rotkreuzklinikum, München

Schulbildung

09/1999 – 06/2008

Wittelsbacher Gymnasium München, Abitur, Note: 1,2