

Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

Helios ENDO-Klinik Hamburg

Ärztlicher Direktor: Dr. med. Thorsten Gehrke

Periprothetische Infektionen mit Enterokokken bei Knie- Totalendoprothesen: Resultate nach einzeitig-septischem Wechsel

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Thore Alexis Minde
aus Ronnenberg

Hamburg 2022

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:
Prof. Dr. Holger Rohde**

**Prüfungsausschuss, erster und zweiter Gutachter:
PD Dr. Konrad Mader
Prof. Dr. Klaus Ruckdeschel**

Datum der Disputation: 12.12.2022

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Originalartikel	2
2. Einleitung	8
3. Patienten und Methoden	10
3.1 Einschlusskriterien und finale Kohorte	10
3.2 Datenerhebung	11
3.3 Enterokokkeninfektion	12
3.4 OP-Technik - Der einzeitig-septische Wechsel	13
3.5 Antibiotische Therapie	15
3.6 Zielsetzung	16
3.7 Risikofaktoren	16
3.8 Statistische Auswertung	16
4. Ergebnisse	18
5. Diskussion	22
6. Literaturverzeichnis	28
7. Zusammenfassung/Summary	33
8. Erklärung des Eigenanteils	34
9. Danksagung	35
10. Lebenslauf	36
11. Eidesstattliche Erklärung	37



Contents lists available at ScienceDirect

The Journal of Arthroplasty

journal homepage: www.arthroplastyjournal.org

High Rate of Reinfection With New Bacteria Following One-Stage Exchange for Enterococcal Periprosthetic Infection of the Knee: A Single-Center Study

Markus Rossmann, MD^a, Thore Minde, MD^a, Mustafa Citak, MD, PhD^a,
Thorsten Gehrke, MD^a, Nemandra A. Sandiford, MD^b, Till Orla Klatt, MD, PhD^c,
Hussein Abdelaziz, MD^{a,*}

^a Department of Joint Replacement Surgery, Helios ENDO-Klinik Hamburg, Hamburg, Germany

^b Complex Arthroplasty Unit, St George's Hospital, London, United Kingdom

^c Department of Trauma, Hand, and Reconstructive Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 July 2020

Received in revised form

5 August 2020

Accepted 6 August 2020

Available online xxx

Keywords:

periprosthetic joint infection
enterococci
1-stage exchange
revision knee arthroplasty
enterococcal infection
infected knee arthroplasty

ABSTRACT

Background: A wide range of success rates following the surgical management of enterococcal periprosthetic joint infection (PJI) with a tendency toward worse outcomes have been reported. However, the role of 1-stage exchange remains under-investigated. Therefore, we aimed to evaluate our results after the 1-stage knee exchange for enterococcal PJI.

Methods: Forty patients were retrospectively included between 2002 and 2017 with a mean follow-up of survivors of 80 months (range 22–172; standard deviation [SD] = 5). Polymicrobial infections occurred in 45% (18/40) of patients. Patients' characteristics, joint-related data, and antibiotic therapy were recorded. Rates of enterococcal infection relapse, reinfection with new microorganisms, and re-revision for any reason were determined. Bivariate analysis was conducted to identify risk factors of infection recurrence. **Results:** Revision surgery was required in 22 cases (55%) with a mean time to revision surgery of 27 months (range 1–78; SD = 25). Indications for aseptic revisions (18%) included aseptic loosening (10%), periprosthetic fracture (5%), and patellar instability (3%). The most common cause of re-revision was a subsequent PJI (15/22; 68%) after a mean time of 22 months (range 1–77; SD = 24). Overall infection recurrence rate was 37.5% (15/40), substantially due to entirely non-enterococcal infections (9/15; 60%). Infection relapse with Enterococci occurred in 4 cases (10%) within 16 months postoperatively. Older patients ($P = .05$) and male gender ($P = .05$) were associated with a higher risk of infection recurrence. **Conclusion:** Overcoming the Enterococci using the 1-stage exchange for knee PJI is achievable but the rate of reinfection due to new microorganisms is high. However, the overall infection recurrence rate is comparable to other treatment approaches.

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Although the method of choice in the management of chronic periprosthetic joint infection (PJI) is exchange or revision

arthroplasty, the 2-stage exchange is still preferred by many surgeons [1,2]. However, the superiority of 2-stage exchange compared to one-stage exchange has been questioned in contemporary literature [3,4].

The 1-stage procedure offers several potential advantages including the need for only 1 operation, reduced duration of hospitalization, and requirement for systemic antibiotics, lower blood loss and mortality rate, and lower overall cost of treatment [3,5]. Furthermore, better functional outcome and patient satisfaction have been reported following the 1-stage exchange [6,7]. However, a well-defined preoperative planning regimen including identifying the causative microorganism and its susceptibility to various antibiotics is mandatory to achieve successful results [5–7].

One or more of the authors of this paper have disclosed potential or pertinent conflicts of interest, which may include receipt of payment, either direct or indirect, institutional support, or association with an entity in the biomedical field which may be perceived to have potential conflict of interest with this work. For full disclosure statements refer to <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.08.015>.

Markus Rossmann and Thore Minde contributed equally to the writing of this article.

* Reprint requests: Hussein Abdelaziz, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Helios ENDO-Klinik Hamburg, Holstenstr. 2, 22767 Hamburg, Germany.

<https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.08.015>

0883-5403/© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

Enterococci are classified as “difficult to treat” bacteria that not commonly cause PJI showing an incidence between 2% and 7% among PJI of the hip and knee joints [8–10].

In the last decade, several studies have demonstrated wide ranges of treatment success rates with a tendency toward low success rates and worse outcomes of enterococcal PJI in the setting of both 1-stage and 2-stage exchange arthroplasty, as well as debridement, antibiotics, irrigation, and retention (DAIR) [9–15]. The different reported success rates could be attributed to the variable management approaches, and regimens have been performed in the setting of multicenter studies [10,14,16], as well as to the heterogeneous definitions of failure. Furthermore, both hip and knee infections were included without clear differentiation. Most of the patients in those studies had undergone 2-stage exchange or DAIR procedures [10–16]. Thus, the role and results of the 1-stage exchange for PJI caused by enterococcal PJI remain under-investigated.

Recently, enterococcal infection was identified as one of the independent risk factors for failure following both 2-stage and 1-stage exchange using logistic regression analyses and considering other microorganisms [17–20]. In a recent analysis of risk factors for failure of the 1-stage knee exchange for PJI from our institution, the isolation of *Enterococcus* species was associated with a 17-fold risk of reinfection [17].

Therefore, we aimed here to evaluate the rates of infection relapse, new reinfection, and re-revision rate for any reason at mid-term follow-up following 1-stage exchange total knee arthroplasty (TKA) for PJI caused by Enterococci using a standardized single-center management approach.

Patients and Methods

Inclusion Criteria and Final Cohort

Institutional Review Board approval was obtained for this study. Patients who were treated with 1-stage knee exchange for PJI caused by Enterococci at our high-volume arthroplasty center between 2002 and 2017 were retrospectively included. Enterococcal infections treated with 2-stage exchange were excluded. A minimum of 1-year follow-up was required for inclusion when a revision surgery or a subsequent PJI did not occur within the first year following the 1-stage exchange.

Sixty-three patients with enterococcal knee PJI were initially identified. As the preoperative identification of the causative microorganism is crucial to determine the systemic and topic antibiotic treatment, hence indicating the 1-stage exchange in a suspected PJI of the knee, *Enterococcus* species were isolated via preoperative aspiration of the knee joints. Four patients had undergone 2-stage exchange procedures (4/62; 6%) due to different absolute or relative contraindications for the 1-stage exchange, such as initial failure to isolate the Enterococci from the knee aspiration, previous failed 1-stage exchange, and the presence of sinus tract with massive skin and soft tissue compromising. One patient was treated with a nail arthrodesis (1/62; 2%). These 5 patients were primarily excluded. Hence, 57 patients following 1-stage exchange were eligible for inclusion. A total of 17 patients (30%) had to be excluded, as they were wholly lost to follow-up (6/57; 11%), died due to causes unrelated to their prostheses (8/57; 14%), or did not fulfill the minimum required follow-up (2/57; 4%). Additionally, 1 patient (1/57; 2%) had an external microbiological result with enterococcal growth that did not coincide with our results and was also excluded. Thus, 40 patients (72% of the 58 patients who were treated with a 1-stage exchange) were left for the final evaluation with a mean follow-up of survivors of 80 months (range 22–172; standard deviation [SD] = 5). Follow-up was calculated considering time to the last contact with the patient.

Collected Data

Data about demographics, patients' comorbidity index, joint-related data, microbiological results, and antibiotic therapy were collected for all patients. Patients were observed for enterococcal infection relapse or remission, the occurrence of reinfection with other pathogens, and re-revisions due to infection or other reasons.

Demographic information and data about the operative history are presented in Table 1.

Enterococcal Infection

Enterococcal PJI occurred mostly within the first 12 months following the last arthroplasty procedure (18/29 [available data for 29 patients]; 62%), and was associated with a polymicrobial infection in almost half of the cases (19/40; 48%) (Table 1). The causative pathogens of the polymicrobial infections were coagulase-negative staphylococci (12/19; 63%), gram-negative bacteria (8/19; 42%), *Staphylococcus aureus* (3/19; 16%), and Streptococci (3/19; 16%). The diagnosis was based on at least 2 positive cultures for *Enterococcus* species from intraoperative periprosthetic tissues and/or preoperative joint aspiration.

The One-Stage Exchange

The 1-stage exchange for PJI is the method of choice at our institution and is performed in about 85% of the cases as long as the pathogen is known without concurrent sepsis. Further relative contraindications such as pathogen resistance, known allergies, septic surgical history, and local soft tissue condition are individually considered [5].

All procedures were performed by our experienced surgeons for septic exchange arthroplasty. Patients were placed in the supine position. Old scars were excised followed by an extra-articular debridement. Following this step this joint was opened and radically debrided with a complete synovectomy and removal of all necrotic tissues, including the collateral ligaments, the posterior aspect of the knee, and the excision of all infected tissue. Multiple periprosthetic tissues samples were sent to the microbiological examination. Based on the preoperative available antibiotic susceptibility of the identified bacteria, the first dose of the recommended antibiotic was then immediately administered intravenously. Following debridement, complete removal of all foreign materials, including hardware and cement, was performed. The joint was then irrigated with 0.02% polyhexanide solution. Following this step, a new intraoperative setup with redraping was performed before reimplantation using either a cemented rotational or fixed hinge knee prosthesis (ENDO-Model; Waldemar

Table 1
Characteristics of Patients' Demographics, Joint History, and Enterococcal Infection.

Characteristic	Value
Age (y)	68 (range 35–82; SD = 9)
Gender (female/male)	16 (40%)/24 (60%)
Body mass index (kg/m ²)	30 (range 21–45; SD = 5)
Charlson Comorbidity Index	2 (range 0–7; SD = 2)
Length of hospital stay (d)	24 (range 14–50; SD = 9)
Prior arthroplasty surgery (number)	3 (range 1–10; SD = 2)
Previous septic exchange (number)	25/40 (63%)
Time to enterococcal infection (mo) ^a	17 (range 1–132; SD = 24)
Incidence of polymicrobial infection	45% (18/40)

Values are given in mean; SD.

SD, standard deviation.

^a Calculated from the last arthroplasty procedure (data were available for 29 patients; 73%).

Link, Hamburg, Germany). The recommended antibiotic-loaded bone cement was used in all cases for both of fixation of the new implant, as well as reconstruction of bone defects. Premixed Clindamycin and Gentamicin or only Gentamicin containing bone cement was used. Further antibiotic additions were manually mixed (Table 2). In 3 patients (3/40; 7.5%) with severe bone loss, Trabecular metal cones (Zimmer Biomet Inc, Warsaw, IN) were used to reconstruct the bone defects.

Antibiotic Therapy

All 1-stage exchange procedures for infection were performed in a setting of a standardized multidisciplinary treatment protocol in which our infectious disease consultant provided recommendations for local and systemic antibiotic therapy and supervised the antibiotic treatment during hospitalization. Generally, the duration of intravenous antibiotic treatment was influenced by the clinical (absence of a pathological fever and primary wound healing without healing disorders) and laboratory (continuously declining serum inflammatory markers) course, as well as the microbiological results of the intraoperative cultures (isolation of new microorganisms from the intraoperative cultures that were not covered by the given antibiotics). The average duration of intravenous antibiotic treatment was 15 days (range 8–43; SD = 5.5). The most frequent administered antibiotic was ampicillin/sulbactam (19/40; 48%), followed by imipenem (12/40; 30%) and vancomycin (11/40; 28%). Approximately half of the patients had received combination of antibiotics (21/40; 53%), mainly due to the polymicrobial nature of the infections and considering the known allergies. Following discharge, only 3 patients (3/29 available data; 10%) had prescribed oral antibiotic therapy. According to the microbiological consultation considering the preoperative available antibiotic susceptibility of the Enterococci, other bacteria in polymicrobial infections, and expected aggressiveness of the infection based on the clinical, laboratory, and radiological findings, topical antibiotics were chosen. In our cohort, a combination of vancomycin, clindamycin, and gentamicin was utilized in most of the cases (27/40; 68%) (Table 2).

Table 2
Used Systemic and Topic Antibiotics.

Antibiotics	Number (%)
Intravenous systemic antibiotics^a	
Ampicillin/sulbactam	19 (48%)
Imipenem	12 (30%)
Vancomycin	11 (28%)
Rifampicin	5 (13%)
Teicoplanin	3 (8%)
Linezolid	2 (5%)
Amoxicillin	2 (5%)
Gentamicin	2 (5%)
Daptomycin	1 (3%)
Piperacillin/tazobactam	1 (3%)
Flucoxacillin	1 (3%)
Cefazolin	1 (3%)
Ciprofloxacin	1 (3%)
Levofloxacin	1 (3%)
Antibiotics in/added to the bone cement^b	
2 g vancomycin ^c + 1 g clindamycin + 1 g gentamicin	27 (68%)
1 g ofloxacin + 1 g clindamycin + 1 g gentamicin	6 (15%)
2 g Meropenem + 1 g clindamycin + 1 g gentamicin	4 (10%)
1 g ampicillin + 2 g vancomycin + 1 g gentamicin	2 (5%)
2 g daptomycin + 1 g clindamycin + 1 g gentamicin	1 (3%)

^a Approximately half of the patients had received a combination of antibiotics (21/40; 53%).

^b Amounts per 40 g premixed clindamycin + gentamicin or only gentamicin-containing bone cement.

^c Except for 2 patients who had 3 g and 4 g vancomycin according to the microbiological recommendation.

Outcome Measures

Primary outcome measure was overcoming the enterococcal infection. However, failure was defined as relapse of the enterococcal infection or reinfection with new microorganisms. Secondary, re-revision-free survival for infection or any other causes was determined.

Risk Factors

A bivariate analysis was conducted between failed and survived patients to identify potential risk factors of infection recurrence. Investigated factors included age, gender, body mass index, weight, Charlson Comorbidity Index, number of previous surgeries, prior septic procedures, time to enterococcal infection, polymicrobial association, used antibiotic in the bone cement, used systemic antibiotic, and duration of intravenous antibiotic therapy.

Statistical Analysis

Descriptive analysis was performed and presented in the form of number of occurrences, percentage, mean, and range of the values. SD was calculated for important mean values. Kaplan-Meier analysis for infection-free and re-revision-free survivorship calculating the standard error (SE) was generated. Shapiro-Wilk test was used to verify whether the data were normally distributed. Student's *t*-test was then employed. Otherwise, the Mann-Whitney *U*-test was performed. To compare frequency distribution of the categorical variables between failed and survived patients, the Fisher's exact test was used. Statistical analysis was performed using SAS for Windows, version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC).

Results

Revision surgery was required in 22 patients (22/40; 55%) with a mean time to revision surgery of 27 months (range 1–78; SD = 25) considering the revised cases. Indications for aseptic revision surgeries (7/40; 18%) included aseptic loosening (4/40; 10%), periprosthetic fracture (2/40; 5%), and patellar instability (1/40; 3%). The most common cause of re-revision was a subsequent PJI, which occurred in 15 patients (15/22; 68% of all revisions, and 15/40; 37.5% of the entire cohort) after a mean time of 22 months (range 1–77; SD = 24) considering the revised cases. Approximately, half of them (8/15; 53%) occurred within 12 months postoperatively.

The overall survival rate was 45% (18/40), with failure defined as revision for any reason. If failure is defined as recurrence of infection, then the success rate in managing PJI of the knee due to Enterococci was 62.5% (25/40 cases).

Survivorship analysis estimated a revision-free survival of 4 years (SE = 0.4) and an infection-free survival of 4.6 years (SE = 0.4). Survivorship data are presented in Figure 1 along with the numbers at risk at all time-points.

Infection relapse with Enterococci occurred in 4 cases (4/40; 10%) within 16 months postoperatively. Thus, eradication of the Enterococci has been achieved in 90% (36/40). However, the rate of reinfection with entirely non-enterococcal infections was 22.5% (9/40) considering the whole cohort and 60% (9/15) among the total infection recurrence rate.

Pathogens responsible for further reinfections were coagulase-negative Staphylococci (3/15; 20%), *S aureus* (3/15; 20%), Streptococci (2/15, 13%), and *Pseudomonas aeruginosa* (1/15; 7%) (Table 3). Among them, one patient who encountered a staphylococcal reinfection and another patient with streptococcal reinfection had polymicrobial infections including those bacterial species. The isolation of microorganism had been failed in 1 case (1/15; 7%).

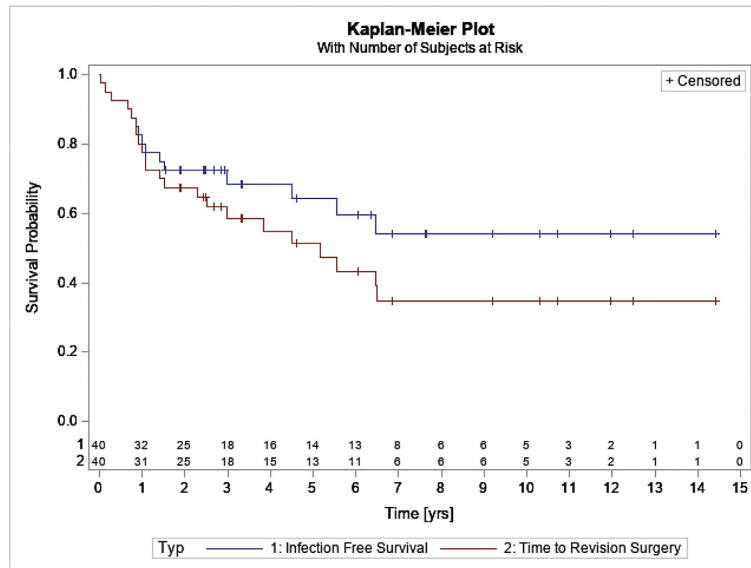


Fig. 1. Kaplan-Meier curve estimating the revision-free and infection-free survival along with the numbers at risk at all time-points.

Reinfection in a polymicrobial pattern was observed in 3 cases (3/15; 20%) including 2 of the 4 enterococcal infection relapses (Table 3). The rate of infection recurrence was higher in the polymicrobial group (8/18; 44%) compared to the monomicrobial group (7/22; 32%), however without statistical significance ($P = .4$). Reinfection rate was comparable considering both halves of the study period (6/17 between 2002 and 2010, 9/23 between 2011 and 2017; $P = .8$).

Two patients (2/40; 5%) encountered above-knee amputations after multiple revision procedures following polymicrobial enterococcal PJI and subsequent reinfection, and 1 patient had undergone a permanent arthrodesis (1/40; 3%). Among the investigated possible risk factors for failure, the bivariate analysis revealed only 2 factors that were associated with recurrence of infection, namely older age ($P = .05$) and male gender ($P = .05$).

Discussion

Enterococcal PJI is an uncommon complication after TKA [9]. The rate of knee affection is lower than the hip, which can be logically attributed to the anatomical location of the hip joint [21]. Different outcomes following enterococcal PJI have been reported in several studies using variable treatment regimes [9–15]. Reviewing those studies has revealed a success rate of 45%–80%, 44%–49%, and 27%–80% for the 1-stage exchange, 2-stage exchange, and DAIR, retrospectively [9–15]. Generally, there is a lack of studies examining the results of the 1-stage exchange for PJI caused by this organism. Only 55 patients treated with 1-stage exchange for enterococcal PJI of both hip and knee were dispersed among 5 of those studies [10,11,13–15].

Table 3
Details of Pathogens for Failed Cases (n = 15) and Time to Infection Recurrence.

Enterococcal Infections Treated With 1-Stage Exchange	Isolated Bacteria From Reinfection	Time Interval
Enterococci	Streptococci	3 mo
Enterococci	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	18 mo
Enterococci	Enterococci + <i>Streptococcus mitis</i>	7 mo
Enterococci	Enterococci	11 mo
Enterococci	Enterococci + <i>Peptostreptococcus</i>	16 mo
Enterococci	+ <i>Staphylococcus epidermidis</i>	
Enterococci	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 mo
Enterococci	<i>Staphylococcus aureus</i>	12 mo
Enterococci + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Enterococci	11 mo
Enterococci + <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35 mo
Enterococci + Streptococci	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	10 mo
Enterococci + <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	9 mo
Enterococci + Streptococci + <i>Pseudomonas</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	66 mo
Enterococci + Streptococci	<i>Staphylococcus warneri</i>	54 mo
Enterococci + <i>Streptococcus sanguinis</i> + <i>Streptococcus mitis</i> + <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Culture negative	1 mo
Enterococci + <i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Staphylococcus capitis</i> + <i>Streptococcus gordonii</i>	Unavailable ^a	77 mo

^a The patient had been revised and further undergone an above-knee amputation at another hospital.

To our knowledge, this is the first single-center study, including the most extensive cohort that present the outcomes following 1-stage exchange in the management of knee PJI caused by Enterococci. We demonstrated high rates of re-revision for any reason (55%), and overall infection recurrence (37.5%), substantially due to non-enterococcal infections (60%) with a reinfection rate of 22.5%. The rate of enterococcal infection relapse was relatively low (10%).

The results of our study suggest that surgical treatment using the 1-stage exchange for enterococcal PJI had an infection-free success rate of 62.5% with a mean time to reinfection of 4.6 years. This is consistent with the largest known series following the 1-stage exchange including 29 patients in a multi-national study [14]. In that analysis of 178 patients with enterococcal PJI, including 61 knees, an overall failure rate of 44% with a higher success rate for 1-stage exchange (77%) than 2-stage exchange (57%) has been reported. The overall treatment success rate could be achieved in only 56% of the patients [14].

A more recent multicenter, retrospective analysis evaluating the clinical outcome of patients with enterococcal PJI has reported no statistically significant differences based on the operative procedure performed, although there were better results for the 2-stage approach (63% success rate) compared to patients who had undergone a 1-stage procedure (46%) [16]. However, only 11 patients who underwent a 1-stage exchange were included. The overall treatment success rate was 52% for all patients. These results have raised concern as they all demonstrate high rates of treatment failure for enterococcal PJI irrespective of the surgical procedure performed [16].

Regarding the results following DAIR for the management of acute PJI, enterococcal infections had higher failure rates [22]. Therefore, the explantation of prostheses infected with Enterococci seems to be the method of choice rather than retention of the implants.

The eradication rate of the Enterococci was 90% in our cohort, but the high rate of reinfection with new bacteria is noteworthy. However, a further more recent single-center retrospective observation of enterococcal PJI managed mainly by 2-stage exchange and including only 8 cases following 1-stage exchange has revealed similar results, as the success rate for the treatment of enterococci was 84%. However, due to the high rate of new reinfection (17%), it decreased considerably to 67.5% [15].

The rate of reinfection found in our study is unfavorable when compared to the results of 1-stage exchange caused by species other than Enterococci, as we previously reported 10-year infection-free survival of 93% after the 1-stage exchange of infected TKA [23]. A recent literature review has demonstrated an average infection eradication rate of 87% for the 1-stage exchange of infected TKA compared to 85% for the 2-stage exchange [4].

Enterococcal infection was one of the identified risk factors for failure following both 2-stage knee exchange and 1-stage knee exchange [17–20]. The results of the current study confirm our recent risk factor analysis, as we have demonstrated that enterococcal infection was the most independent risk factor for failure showing a 17-fold risk of reinfection after the 1-stage exchange for infected TKA [17].

Analyzing several factors that might be potentially associated with failure, defined as infection recurrence, we could be able to find that older age and male gender were risk factors for failure. Although antibiotic therapy was not uniform in our cohort due to several considerations, such as antimicrobial susceptibility, drug allergy, and kidney function, it was not associated with infection recurrence. Antibiotic treatment was conducted under the guidance of an experienced microbiologist in all patients. Another factor that was associated with a better outcome in the aforementioned multi-national study, namely a late occurrence of the enterococcal infection after 2 years, had no impact on our results [14].

We noticed further differences between the failure and survival groups of our cohort, such as a higher rate of previous septic history and polymicrobial infections among the failed patients. It is worth noting that the small numbers investigated in both of the failure and survival groups of our cohort might have contributed to an underestimation resulting in an inability of the detection of statistical significances.

Concerning the microbiological aspects of our results, there are several notable observations. The most important finding in our study is the high rate of non-enterococcal reinfections, which is even higher than the 17% reported recently [15]. This raises the question if these new pathogens were not initially detected or indeed truly introduced at a later time. In that study, nearly all of the new infections have occurred following 2-stage exchange and not 1-stage or DAIR procedures. Therefore, the authors have assumed that multiple procedures might be associated with an increased risk of introduction of new microorganisms [15]. Based on our results using the 1-stage exchange, this assumption cannot be validated.

Further notes are the occurrence of enterococcal PJI within the first 1 to 2 years postoperatively in most of the cases, as well as the polymicrobial incidence in about half of the cases, which are in keeping with the current literature [14–16]. The most commonly found species in cases of reinfection were coagulase-negative Staphylococci and *S. aureus*. However, the minority of the reinfections were caused by the same microorganisms (Table 3), suggesting a lower probability of inadequate management regimen. This should be cautiously interpreted, as culture results have failed or were unavailable for 2 patients.

Treating enterococcal PJI remains challenging for many reasons. These could include the growing resistance to current antibacterial therapies, the higher incidence of a polymicrobial association, and the fact that enterococcal PJI represents a relatively unusual infecting species with respect to PJI make it difficult to develop a reliable treatment algorithm. Therefore, based on available limited evidence, the International Consensus Meeting on PJI in 2018 has recommended using antibiotic combinations for a longer duration up to 12 weeks after the surgical treatment [24].

Despite our clear results, some limitations should be acknowledged. The retrospective design could be associated with selection bias. Additionally, we faced a high rate of loss to follow-up (30%), as the demonstrated failure rates would be higher or lower if those patients were not lost to follow-up. The small sample number of included cases is a further limitation; however, our cohort remains the largest one investigating enterococcal PJI of only the knee and following only the 1-stage exchange. Hence, reflecting the evaluation of a standardized hospital and surgical treatment protocol.

We believe that further high-quality prospective randomized controlled studies with larger patient numbers are required to provide practicing clinicians with clinically relevant information with which to address the special challenges of enterococcal joint infection.

In conclusion, we demonstrated higher rates of re-revision and infection recurrence following the 1-stage exchange in the management of enterococcal PJI of the knee. The rate of enterococcal relapse is relatively low, but the rate of reinfection with new pathogens is high. Older male patients are more likely to encounter an infection recurrence. Nevertheless, our results do not substantially differ from published studies on other treatment approaches. When performing the 1-stage exchange, considering its potential benefits, antibiotic combinations covering all detected microorganisms for longer durations followed by a closed observation for at least 1 year postoperatively should be taken into consideration.

References

- [1] Choi H-R, Kwon Y-M, Freiberg AA, Malchau H. Comparison of one-stage revision with antibiotic cement versus two-stage revision results for infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013;28:66–70. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.02.037>.
- [2] Leonard HAC, Liddle AD, Burke Ó, Murray DW, Pandit H. Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 2013;472:1036–42. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3294-y>.
- [3] Aalirezaie A, Bauer TW, Fayaz H, Griffin W, Higuera CA, Krenn V, et al. Hip and knee section, diagnosis, reimplantation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019;34(2S):S369–79. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.021>.
- [4] Pangaud C, Ollivier M, Argenson J-N. Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. *EFORT Open Rev* 2019;4:495–502. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.190003>.
- [5] Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. One-stage exchange. *Bone Joint J* 2013;95-B(Supple. A):77–83. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.95b11.32646>.
- [6] Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res* 2014;473:8–14. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3721-8>.
- [7] Nguyen M, Sukeik M, Zahar A, Nizam I, Haddad FS. One-stage exchange arthroplasty for periprosthetic hip and knee joint infections. *Open Orthop J* 2016;10:646–53. <https://doi.org/10.2174/1874325001610010646>.
- [8] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645–54. <https://doi.org/10.1056/nejmra040181>.
- [9] Helou OCE, Berbari EF, Marculescu CE, Atrouni WIE, Razonable RR, Steckelberg JM, et al. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clin Infect Dis* 2008;47:903–9. <https://doi.org/10.1086/591536>.
- [10] Rasouli MR, Tripathi MS, Kenyon R, Wetters N, Valle CJD, Parvizi J. Low rate of infection control in enterococcal periprosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:2708–16. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2374-8>.
- [11] Ascione T, Balato G, Mariconda M, Fantoni M, Giovannenza F, Pagliano P. Clinical and prognostic features of prosthetic joint infections caused by *Enterococcus* spp. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(2 Suppl):59–64. https://doi.org/10.26355/eurev_201904_17475.
- [12] Duijff S, Vos F, Meis J, Goosen J. Debridement, antibiotics and implant retention in early postoperative infection with *Enterococcus* sp. *Clin Microbiol Infect* 2015;21. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.01.006>.
- [13] López-Sánchez C, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Corona PS, Amat C, Lung M, et al. Teicoplanin—an old new treatment for enterococcal prosthetic joint infections. *J Infect* 2016;72:764–6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.03.002>.
- [14] Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodríguez-Par-do D, Lakatos B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1219–24. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12721>.
- [15] Renz N, Trebbe R, Akgün D, Perka C, Trampuz A. Enterococcal periprosthetic joint infection: clinical and microbiological findings from an 8-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2019;19:1083. <https://doi.org/10.21203/rs.2.12910/v3>.
- [16] Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Valle CJD, Shen M, et al. Periprosthetic joint infections caused by enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty* 2017;32:933–47. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.09.017>.
- [17] Citak M, Friedenstab J, Abdelaziz H, Suero EM, Zahar A, Salber J, et al. Risk factors for failure after 1-stage exchange total knee arthroplasty in the management of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg* 2019;101:1061–9. <https://doi.org/10.2106/jbjs.18.00947>.
- [18] Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. *HSS J* 2017;13:224–31. <https://doi.org/10.1007/s11420-017-9550-z>.
- [19] Ma C-Y, Lu Y-D, Bell KL, Wang J-W, Ko J-Y, Wang C-J, et al. Predictors of treatment failure after 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty: a 2- to 10-year follow-up. *J Arthroplasty* 2018;33:2234–9. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.007>.
- [20] Abdelaziz H, Grüber H, Gehrke T, Salber J, Citak M. What are the factors associated with re-revision after one-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip? A case-control study. *Clin Orthop Relat Res* 2019;477:2258–63. <https://doi.org/10.1097/corr.0000000000000780>.
- [21] Carijo JH, Courtney PM, Goswami K, Groff H, Kendoff D, Matos J, et al. Hip and knee section, pathogen factors: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019;34(2S):S381–6. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.022>.
- [22] Argenson JN, Arndt M, Babis G, Battenberg A, Budhiparama N, Catani F, et al. Hip and knee section, treatment, debridement and retention of implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019;34(2S):S399–419. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.025>.
- [23] Zahar A, Kendoff DO, Klatté TO, Gehrke TA. Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res* 2015;474:81–7. <https://doi.org/10.1007/s11999-015-4408-5>.
- [24] Anemüller R, Bel-den K, Brause B, Citak M, Pozo JLD, Frommelt L, et al. Hip and knee section, treatment, antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 2019;34(2S):S463–75. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.09.032>.

2. Einleitung

Die Methode der Wahl bei der Behandlung von chronischen periprotetischen Gelenkinfektionen (PPI) ist die Wechsel- oder Revisionsendoprothetik. Das zweizeitige Vorgehen wird weiterhin von vielen Chirurgen bevorzugt [1,2]. Die Überlegenheit des zweizeitig-septischen Wechsels gegenüber dem einzeitig-septischen Wechsel wird in der aktuellen Literatur kritisch betrachtet. [3,4].

Der einzeitig-septische Wechsel bietet potenziell mehrere Vorteile: die Notwendigkeit von lediglich einer Operation, einen verkürzten Krankenhausaufenthalt, den kürzeren Bedarf an systemischen Antibiotika, weniger Blutverlust und somit weniger Transfusionen, eine geringere Komplikations- und Sterblichkeitsrate sowie geringere Gesamtbehandlungskosten [3,5,6,7].

Darüber hinaus wurde von besseren funktionellen Ergebnissen und einer höheren Patientenzufriedenheit nach dem einzeitig-septischen Wechsel berichtet [8,9]. Um gute Behandlungsergebnisse zu erzielen, ist ein klar definiertes präoperatives Vorbereitungsprotokoll einschließlich der Identifizierung des verursachenden Mikroorganismus und dessen Sensibilität auf verschiedene Antibiotika zwingend erforderlich [7-9].

Enterokokken verursachen PPI bei Hüft- und Kniegelenksendoprothesen mit einer Inzidenz zwischen 2% und 7% [10-12].

In den letzten zehn Jahren haben mehrere Studien gezeigt, dass die Behandlungserfolgsraten bei PPI mit Enterokokken sehr unterschiedlich sind. Die Tendenz geht sowohl bei einzeitig- als auch zweizeitig-septischen Wechseloperationen sowie Débridement, Antibiotikatherapie, Spülung und Erhaltungsversuch (DAIR) zu niedrigen Erfolgsraten und schlechten Ergebnissen [11-17]. Die unterschiedlichen Erfolgsraten könnten auf die verschiedenen Behandlungskonzepte, das multizentrische Setting der Studien [12,16,18] und die

heterogenen Definitionen des Versagens zurückgeführt werden. Darüber hinaus wurden sowohl Hüft- als auch Knieinfektionen ohne klare Differenzierung mit einbezogen. Die meisten der Patienten in diesen Studien haben einen zweizeitig-septischen Wechsel oder DAIR durchlaufen [12-18]. Somit bleibt die Rolle des einzeitig-septischen Wechsels bei PPI mit Enterokokken unzureichend untersucht. Kürzlich wurde die PPI mit Enterokokken als einer der unabhängigen Risikofaktoren für das Versagen nach sowohl zweizeitig- als auch einzeitig-septischem Wechsel unter Verwendung logistischer Regressionsanalysen und unter Berücksichtigung anderer Mikroorganismen identifiziert [19-22]. Die Helios ENDO-Klinik Hamburg ist ein auf einzeitig-septische Revisionsoperation von Gelenkendoprothesen spezialisiertes Zentrum mit etwa 400 Fällen pro Jahr. In einer aktuellen Analyse der Risikofaktoren für das Scheitern des einzeitig-septischen Knieprothesenwechsels aus der ENDO-Klinik war der Nachweis von Enterokokken mit einem 17-fach erhöhten Risiko für eine Reinfektion verbunden [19]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Reinfektions- und Revisionsrate bei Knie totalendoprothesen (KTEP) nach einzeitig-septischem Wechsel wegen PPI mit Enterokokken zu evaluieren. Es wurden die mittelfristigen Ergebnisse unter Verwendung eines standardisierten Protokolls in einer Single-Center-Studie ausgewertet.

3. Patienten und Methoden

3.1 Einschlusskriterien und finale Kohorte

Patienten, die zwischen 2002 und 2017 wegen einer PPI mit Enterokokken mit einem einzeitig-septischen Knie totalendoprothesenwechsel in der ENDO-Klinik behandelt wurden, wurden retrospektiv eingeschlossen. Enterokokkeninfektionen, die mit einem zweizeitig-septischen Wechsel behandelt wurden, wurden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren ein nicht ausreichender Nachuntersuchungszeitraum von unter einem Jahr, ein Wechsel auf ein Arthrodeseverfahren und die generell fehlende Möglichkeit für eine Nachuntersuchung z.B. zum Studienzeitpunkt bereits verstorbener Patienten. Für den Einschluss war ein minimaler Nachuntersuchungszeitraum von einem Jahr erforderlich, sofern keine Revisionsoperation nötig war oder bereits innerhalb des ersten Jahres nach dem einzeitig-septischen Wechsel eine nachfolgende PPI auftrat.

Es wurden 62 Patienten mit einer PPI mit Enterokokken bei KTEP identifiziert.

In der ENDO-Klinik ist die präoperative Erregerbestimmung bei PPI des Knies entscheidend, um den einzeitig-septischen Wechsel zu indizieren und die systemische und topische Antibiotikabehandlung im Vorfeld der Revisionsoperation festzulegen.-Vier Patienten mussten ausgeschlossen werden, da aus folgenden Gründen eine Kontraindikation für den einzeitig-septischen Wechsel und somit die Indikation zum zweizeitig-septischen Wechsel bestand: Kein Nachweis von Enterokokken in der präoperativen Kniegelenkspunktion, ein vorheriger fehlgeschlagener einzeitig-septischer Wechsel und das Vorhandensein einer Fistel mit massiver Haut- und Weichteilkompromittierung in der Vorgeschichte (4/62; 6%). Ein Patient wurde mit einem Arthrodesenagel behandelt (1/62; 2%).

Von den 57 Patienten, die nach einem einzeitig-septischen Wechsel in die Studie eingeschlossen wurden, mussten 17 Patienten (30%) ausgeschlossen werden, weil sie nicht nachuntersucht werden konnten (6/57; 11%), da sie aus anderen unabhängigen Gründen verstarben (8/57; 14%) oder der minimale Nachuntersuchungszeitraum nicht ausreichte (2/57; 4%). Zusätzlich hatte ein Patient (1/57; 2%) einen externen Enterokokkennachweis, der nicht mit unseren Ergebnissen übereinstimmte und deshalb ebenfalls ausgeschlossen wurde. Somit verblieben 40 Patienten (72% der 58 Patienten, die mit einem einzeitig-septischen Wechsel behandelt wurden) für die abschließende Auswertung mit einem mittleren Nachuntersuchungszeitraum von 80 Monaten (22-172 Monate; Standardabweichung [SD] = 5).

3.2 Datenerhebung

Für alle Patienten wurden demographische Daten, der Charlson-Komorbiditätsindex, die gelenkbezogene operative Vorgeschichte, mikrobiologische Untersuchungsergebnisse und Details über die Antibiotikatherapie gesammelt. Die Patientendaten wurden in Hinblick auf ein Rezidiv oder eine Remission bezüglich der Enterokokkeninfektion, das Auftreten einer Reinfektion mit anderen Erregern sowie auf eine erneute operative Revision aufgrund einer Infektion oder aus anderen Gründen überprüft.

Demographische Daten und Informationen zur operativen Vorgeschichte sind detailliert in Tab. 1 dargestellt.

Tabelle 1: Demographische Daten, Voroperationen und Enterokokkeninfektion

Merkmal	Wert
Alter (in Jahren)	68 (35-82; SD=9)
Geschlecht (W/M)	16 (40%)/24 (60%)
Body Mass Index (kg/m ²)	30 (21-45; SD=5)
Charlson-Komorbiditätsindex	2 (0-7; SD=2)
Dauer des Krankenhausaufenthalts (in Tagen)	24 (14-50; SD=9)
Endoprothetische Voroperationen (Anzahl)	3 (1-10; SD=2)
Vorherige septische Wechseloperationen (Anzahl)	25/40 (63%)
Dauer bis zur Enterokokkeninfektion (in Monaten) *	17 (1-132; SD=24)
Anteil polymikrobieller Infektionen	45% (18/40)

Durchschnittswerte angegeben; SD=Standardabweichung

* Berechnet ab dem Zeitpunkt der letzten endoprothetischen Operation (Daten waren von 29 Patienten vorhanden; 73%)

3.3 Enterokokkeninfektion

Eine PPI mit Enterokokken trat meist innerhalb von 12 Monaten nach der letzten endoprothetischen Operation auf (18/29 [verfügbare Daten für 29 Patienten]; 62%) und war in fast der Hälfte der Fälle mit einer polymikrobiellen Infektion assoziiert (19/40; 48%) (Tab. 1). Die Erreger bei polymikrobiellen Infektionen waren Koagulase-negative Staphylokokken (12/19; 63%), gramnegative Bakterien (8/19; 42%), Staphylokokkus aureus (3/19; 16%) und Streptokokken (3/19; 16 %). Die Diagnose basierte auf mindestens zwei positiven Kulturen für Enterokokken-Spezies aus intraoperativen Gewebeproben und/oder präoperativer Gelenkpunktion.

3.4 OP-Technik - Der einzeitig-septische Wechsel

Der einzeitig-septische Wechsel bei PPI ist in der ENDO-Klinik die Methode der Wahl und wird in ca. 85 % der Fälle durchgeführt, sofern der Erreger bekannt ist und gleichzeitig keine Sepsis vorliegt. Weitere relative Kontraindikationen wie Resistenzen der Erreger, bekannte Allergien, septische Voroperationsgeschichte und lokaler Weichteilbefund werden individuell berücksichtigt [7].

Alle Eingriffe wurden von spezialisierten Chirurgen für septische Revisionsendoprothetik durchgeführt. Die Patienten wurden in Rückenlage gelagert. Alte Narben wurden exzidiert und ein extraartikuläres Débridement durchgeführt. Anschließend wurde das Gelenk eröffnet und radikal debridiert. Außerdem wurde eine vollständige Synovektomie und die Entfernung allen nekrotischen Gewebes einschließlich der Seitenbänder und des posterioren Anteils des Knies durchgeführt. Ebenso erfolgte die Exzision allen infizierten Gewebes des Knochens, des Knochenzements und die Entnahme jeglichen Fremdmaterials. Mehrere Gewebeproben wurden zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt. Entsprechend des präoperativ angefertigten Antibiotogramms wurde nach Probenentnahme die erste Dosis des empfohlenen Antibiotikums intravenös verabreicht. Das Gelenk wurde anschließend mit 0,02%iger Polyhexanidlösung gespült. Darauf folgte die neue sterile Abdeckung des Operationssitus und Instrumentenaufsätze wurden gewechselt. Der nächste Schritt war die Reimplantation entweder mit einer zementierten Rotations- oder einer Scharnierknieendoprothese (ENDO-Modell; Waldemar Link, Hamburg, Deutschland). In allen Fällen wurde sowohl für die Fixierung des neuen Implantats als auch für die Rekonstruktion von Knochendefekten antibiotikahaltiger Knochenzement verwendet. Es wurde vorgemischter Clindamycin- und Gentamicin- oder nur Gentamicinhaltiger Knochenzement benutzt und

entsprechend des Antibiogramms weitere Antibiotikazusätze manuell zugemischt (Tab. 2). Bei drei Patienten (3/40; 7,5%) mit ausgedehntem Knochenverlust wurden zur Rekonstruktion der Knochendefekte Trabecular Metal Cones (Zimmer Biomet Inc, Warsaw, IN) implantiert.

Tabelle 2: Verwendete systemische und topische Antibiotika

Antibiotika	Anteil (%)
Intravenöse systemische Antibiotika*	
Ampicillin/Sulbactam	19 (48%)
Imipenem	12 (30%)
Vancomycin	11 (28%)
Rifampicin	5 (13%)
Teicoplanin	3 (8%)
Linezolid	2 (5%)
Amoxicillin	2 (5%)
Gentamicin	2 (5%)
Daptomycin	1 (3%)
Piperacillin/Tazobactam	1 (3%)
Flucloxacillin	1 (3%)
Cefazolin	1 (3%)
Ciprofloxacin	1 (3%)
Levofloxacin	1 (3%)
Antibiotika im Knochenzement	
Vancomycin+Clindamycin+Gentamicin	27 (68%)
Ofloxacin+Clindamycin+Gentamicin	6 (15%)
Meropenem+Clindamycin+Gentamicin	4 (10%)
Ampicillin+Vancomycin+Gentamicin	2 (5%)
Daptomycin+Clindamycin+Gentamicin	1 (3%)

* Etwa die Hälfte der Patienten hat eine Antibiotikakombination erhalten (21/40; 53%).

3.5 Antibiotische Therapie

Alle einzeitigen Wechseloperationen bei Infektionen erfolgten im Rahmen eines standardisierten, multidisziplinären Behandlungsprotokolls. Die Empfehlung für die lokale und systemische Antibiotikatherapie und begleitende Überwachung der Antibiotikatherapie im Rahmen des Krankenhausaufenthalts erfolgte durch einen auf PPI spezialisierten Mikrobiologen. Die Dauer der intravenösen Antibiotikabehandlung wurde anhand des klinischen (Ausbleiben von pathologischem Fieber und primäre Wundheilung ohne Wundheilungsstörungen) und laborchemischen Verlaufs (kontinuierlich abnehmende Entzündungsmarker im Serum) sowie mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen der intraoperativ gewonnenen Proben (Isolierung neuer Mikroorganismen aus den intraoperativen Proben, die von den gegebenen Antibiotika nicht abgedeckt wurden) festgelegt. Die durchschnittliche Dauer der intravenösen Antibiotikabehandlung betrug 15 Tage (8-43; SD = 5,5). Das am häufigsten verabreichte Antibiotikum war Ampicillin/Sulbactam (19/40; 48%), gefolgt von Imipenem (12/40; 30%) und Vancomycin (11/40; 28%). Etwa die Hälfte der Patienten hatte hauptsächlich aufgrund einer polymikrobiellen Infektion und unter Berücksichtigung der bekannten Allergien eine Kombination von Antibiotika erhalten (21/40; 53%). Nach der Entlassung wurde nur 3 Patienten (3/29 verfügbare Daten; 10%) eine orale Antibiotikatherapie verordnet. Topische Antibiotika wurden auf Grundlage der Empfehlung des Mikrobiologen unter Berücksichtigung des präoperativ verfügbaren Antibiogramms und der zu erwartenden Aggressivität der Infektion auf der Grundlage der klinischen, laborchemischen und radiologischen Befunde gewählt. In unserer Kohorte wurde in den meisten Fällen eine Kombination aus Vancomycin, Clindamycin und Gentamicin verwendet (27/40; 68 %) (Tab. 2).

3.6 Zielsetzung

Als primäres Ziel der Studie wurde die erfolgreiche Behandlung der Enterokokkeninfektion festgelegt. Als Versagen wurde ein Rezidiv der Enterokokkeninfektion oder eine Reinfektion mit neuen Mikroorganismen definiert. Als sekundäres Ziel der Studie wurde das revisionsfreie Überleben definiert.

3.7 Risikofaktoren

Es wurde eine bivariate Analyse zwischen gescheiterten und überlebenden Patienten durchgeführt, um potenzielle Risikofaktoren für das Wiederauftreten einer Infektion zu identifizieren. Zu den untersuchten Faktoren gehörten Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Gewicht, Charlson-Komorbiditätsindex, Anzahl vorangegangener Operationen, vorherige septische Operationen, Zeit bis zur Enterokokkeninfektion, polymikrobielle Infektionen, verwendetes Antibiotikum im Knochenzement, verwendetes systemisches Antibiotikum und Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie.

3.8 Statistische Auswertung

Es wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt und in Form von Anzahl des Auftretens, Prozentsatz, Mittelwert und Wertebereich dargestellt. Es wurde eine Kaplan-Meier-Analyse für die infektionsfreie und revisionsfreie Überlebenszeit unter Berechnung des Standardfehlers (SE) erstellt. Mit dem Shapiro-Wilk-Test wurde überprüft, ob die Daten normalverteilt sind, dann wurde der t-Test durchgeführt. Andernfalls wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Um die Häufigkeitsverteilung der kategorischen Variablen zwischen gescheiterten und überlebenden Patienten zu vergleichen, wurde der exakte Test nach Fisher

verwendet. Die statistische Analyse wurde mit SAS für Windows, Version 9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Eine Revisionsoperation war bei 22 Patienten (22/40; 55%) erforderlich, wobei die durchschnittliche Zeit bis zur Revisionsoperation 27 Monate betrug (1-78; SD = 25). Zu den Indikationen für aseptische Revisionsoperationen (7/40; 18%) gehörten aseptische Lockerung (4/40; 10%), periprothetische Fraktur (2/40; 5%) und Patellainstabilität (1/40; 3%).

Die häufigste Ursache für eine erneute Revisionsoperation war eine erneute PPI, die bei 15 Patienten (15/22; 68% aller Revisionen und 15/40; 37,5% der gesamten Kohorte) nach einer durchschnittlichen Zeit von 22 Monaten (1-77; SD = 24) auftrat. Ungefähr die Hälfte davon (8/15; 53%) trat innerhalb von 12 Monaten postoperativ auf.

Die Gesamtüberlebensrate betrug 45% (18/40), wobei das Versagen als Revision aus jeglichem Grund definiert ist. Wenn Misserfolg als Wiederauftreten der Infektion definiert wird, betrug die Erfolgsrate bei der Behandlung von PPI des Knies mit Enterokokken 62,5% (25/40 Fälle).

Die Überlebensanalyse ergab ein revisionsfreies Überleben von 4 Jahren (SE = 0,4) und ein infektionsfreies Überleben von 4,6 Jahren (SE = 0,4). Die Überlebensdaten sind in Abb. 1 zusammen mit der Anzahl der Patienten unter Risiko zu allen Zeitpunkten dargestellt.

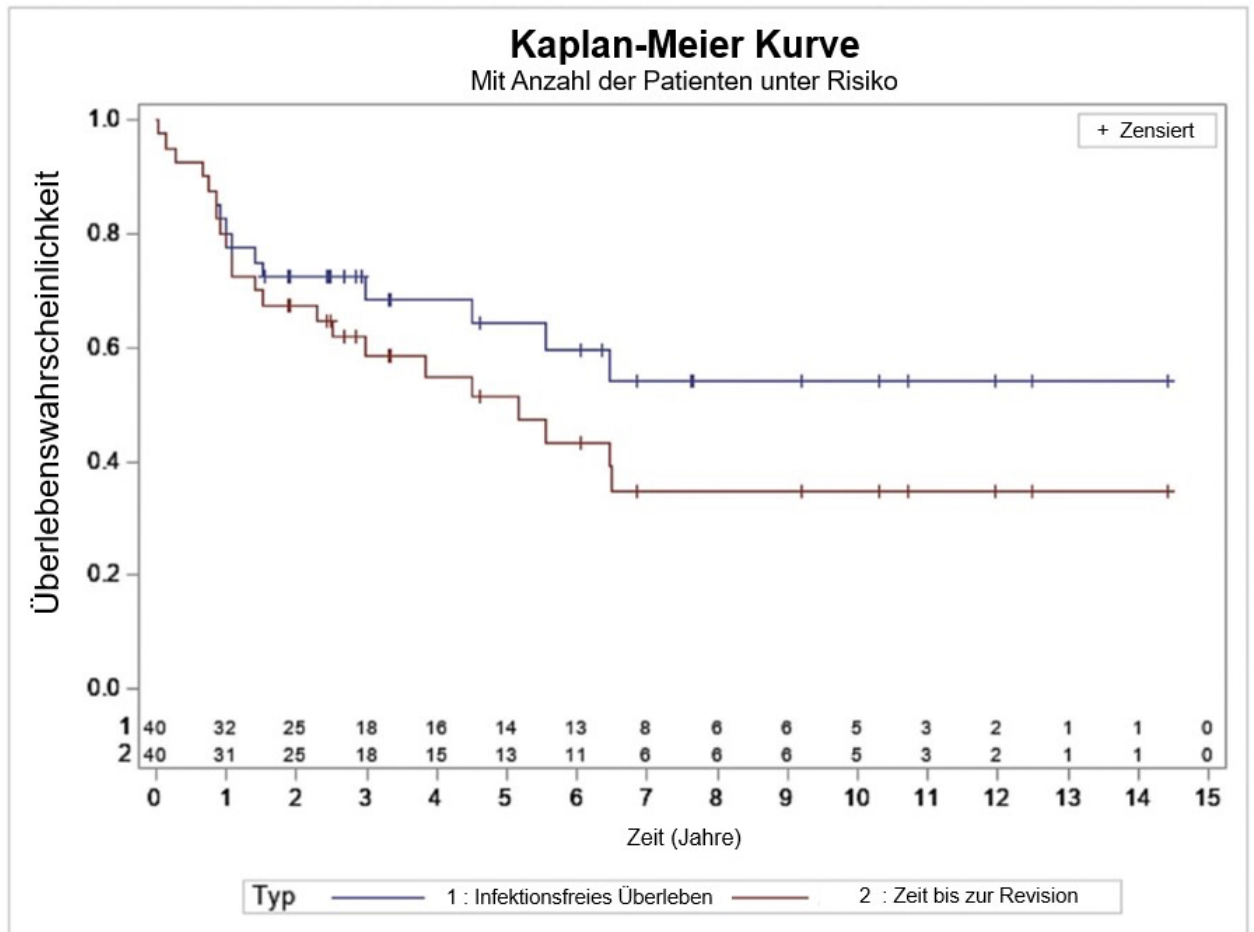


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve schätzt revisionsfreies und infektionsfreies Überleben der Patienten unter Risiko zu jedem Zeitpunkt

Eine Reinfektion mit Enterokokken trat in 4 Fällen (4/40; 10%) innerhalb von 16 Monaten postoperativ auf. Somit wurde eine Eradikation der Enterokokken in 90% der Fälle (36/40) erreicht. Die enterokokkenunabhängige Reinfektionsrate betrug 22,5% (9/40) in Bezug auf die gesamte Kohorte und 60% (9/15) in Bezug auf die Patienten mit einer erneuten PPI.

Andere Erreger, die für Reinfektionen verantwortlich waren, waren Koagulase-negative Staphylokokken (3/15; 20%), Staphylokokkus aureus (3/15; 20%), Streptokokken (2/15, 13%) und Pseudomonas aeruginosa (1/15; 7%) (Tab. 3).

Darunter hatten ein Patient mit einer Staphylokokken-Reinfektion und ein weiterer Patient mit einer Streptokokken-Reinfektion polymikrobielle Infektionen einschließlich dieser Bakterienarten.

Eine polymikrobielle Reinfektion wurde in drei Fällen (3/ 15; 20%) beobachtet, darunter zwei der vier Enterokokken-Reinfektionen (Tab. 3). Die Reinfektionsrate war in der polymikrobiellen Gruppe (8/18; 44%) höher als in der monomikrobiellen Gruppe (7/22; 32%), jedoch ohne statistische Signifikanz ($P = 0,4$). Die Reinfektionsrate war in beiden Hälften des Studienzeitraums vergleichbar (6/17 zwischen 2002 und 2010, 9/23 zwischen 2011 und 2017; $P = 0,8$).

Bei zwei Patienten (2/40; 5%) kam es nach mehrfachen Revisionseingriffen nach polymikrobieller PPI mit Enterokokken und anschließender Reinfektion zu Oberschenkelamputationen. Bei einem Patienten wurde eine dauerhafte Arthrodesis durchgeführt (1/40; 3%).

Unter den untersuchten möglichen Risikofaktoren, die zu einem Scheitern führen können, ergab die bivariate Analyse nur zwei Faktoren, die mit einem Wiederauftreten der Infektion assoziiert waren, nämlich höheres Alter ($P = 0.05$) und männliches Geschlecht ($P = 0.05$).

Tabelle 3: Details über Erreger bei gescheiterten Fällen (n=15) und Zeit bis zur Reinfektion

Keimlage zum Zeitpunkt des einzeitig-septischen Wechsels	Erreger bei Reinfektion	Zeitintervall
Enterokokken	Streptokokken	3 Monate
Enterokokken	<i>Staphylokokkus haemolyticus</i>	18 Monate
Enterokokken	Enterokokken + <i>Streptokokkus mitis</i>	7 Monate
Enterokokken	Enterokokken	11 Monate
Enterokokken	Enterokokken + Peptostreptokokkus + <i>Staphylokokkus epidermidis</i>	16 Monate
Enterokokken	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 Monate
Enterokokken	<i>Staphylokokkus aureus</i>	12 Monate
Enterokokken + <i>Staphylokokkus epidermidis</i>	Enterokokken	11 Monate
Enterokokken + <i>Staphylokokkus aureus</i>	<i>Staphylokokkus epidermidis</i>	35 Monate
Enterokokken + Streptokokken	<i>Streptokokkus dysgalactiae</i>	10 Monate
Enterokokken + <i>Staphylokokkus aureus</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>	9 Monate
Enterokokken + Streptokokken + <i>Pseudomonas</i>	<i>Staphylokokkus aureus</i>	66 Monate
Enterokokken + Streptokokken	<i>Staphylokokkus warneri</i>	54 Monate
Enterokokken + <i>Streptokokkus sanguinis</i> + <i>Streptokokkus mitis</i> + <i>Staphylokokkus lugdunensis</i>	Kein Kulturkeimnachweis	1 Monat
Enterokokken + <i>Staphylokokkus epidermidis</i> + <i>Staphylokokkus capitis</i> + <i>Streptokokkus gordonii</i>	Nicht verfügbar*	77 Monate

* Der Patient wurde revidiert und im weiteren Verlauf in einem anderen Krankenhaus oberhalb des Knies amputiert

5. Diskussion

Die PPI mit Enterokokken ist eine relativ seltene Komplikation nach Implantation von Knie-Totalendoprothesen [11]. Enterokokkeninfektionen des Kniegelenks sind seltener als solche des Hüftgelenks, was auf deren anatomische Lage zurückgeführt werden kann [23]. In mehreren Studien mit unterschiedlichen Behandlungsschemata wurden unterschiedliche Ergebnisse nach PPI mit Enterokokken erreicht [11-17]. Die Durchsicht dieser Studien ergab eine Erfolgsrate von 45-80% für den einzeitig-septischen Wechsel, 44-49% für den zweizeitig-septischen Wechsel und 27-80% für DAIR [11-17]. Generell mangelt es an Studien, die die Ergebnisse des einzeitig-septischen Wechsels bei PPI durch diesen Erreger untersuchen. Nach unserem Wissen wird in der aktuellen Literatur in 5 Studien mit insgesamt 55 Patienten über die Behandlung einer PPI mit Enterokokken von Hüfte und Knie mittels einzeitig-septischen Wechsel berichtet [12,13,15-17].

Unserer Kenntnis nach ist dies somit die erste Single-Center-Studie mit der umfangreichsten Kohorte, die die Ergebnisse nach dem einzeitig-septischen Wechsel bei der Behandlung von PPI des Kniegelenks mit Enterokokken untersucht hat.

Unsere Studie zeigt hohe Revisionsraten aus anderen Gründen als einer Reinfektion (55%). Insgesamt lag die Reinfektionsrate bei 37,5%, davon wurden 60% durch nicht-enterokokken-assoziierte Infektionen und 22,5% durch Infektionen mit Enterokokken verursacht. Die Rate der reinen Enterokokken-Reinfektion war mit 10% relativ gering.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass die chirurgische Behandlung mit dem einzeitig-septischen Wechsel bei PPI mit Enterokokken eine infektionsfreie Erfolgsrate von 62,5 % mit einer durchschnittlichen Zeit bis zur Reinfektion von 4,6

Jahren hatte. Dies deckt sich mit der größten bekannten Untersuchung nach dem einzeitig-septischen Wechsel mit 29 Patienten in einer internationalen Studie [16]. In dieser Studie mit 178 Patienten mit PPI mit Enterokokken, einschließlich 61 Knien, wurde eine Gesamtversagensrate von 44 % mit einer höheren Erfolgsrate für den einzeitig-septischen Wechsel (77 %) als für den zweizeitig-septischen Wechsel (57%) festgestellt. Der Gesamtbehandlungserfolg konnte nur bei 56% der Patienten erreicht werden [16].

Eine neuere multizentrische retrospektive Studie, in der das klinische Outcome von Patienten mit PPI mit Enterokokken ausgewertet wurde, hat keine statistisch signifikanten Unterschiede auf der Grundlage des durchgeführten operativen Verfahrens ergeben, obwohl es bessere Ergebnisse für das zweizeitige Vorgehen (63 % Erfolgsrate) im Vergleich zu Patienten gab, die sich einem einzeitigen Vorgehen unterzogen hatten (46 %) [18]. Es wurden jedoch nur 11 Patienten eingeschlossen, die sich einem einzeitig-septischen Wechsel unterzogen hatten. Die Gesamterfolgsrate der Behandlung lag für alle Patienten bei 52 %. Diese Ergebnisse sind besorgniserregend, da sie alle, unabhängig von dem durchgeführten chirurgischen Verfahren, hohe Raten des Behandlungsversagens bei PPI mit Enterokokken zeigen [18].

Hinsichtlich der Ergebnisse nach DAIR zur Behandlung der akuten PPI wiesen Enterokokkeninfektionen insgesamt höhere Versagensraten auf [24]. Daher scheint die Explantation von mit Enterokokken infizierten KTEP im Vergleich zum Erhalt der Implantate die Methode der Wahl zu sein.

Die Eradikationsrate der Enterokokken lag in unserer Kohorte bei 90 %, aber die hohe Reinfektionsrate mit neuen Bakterien ist auffällig. Eine weitere neuere retrospektive Studie bezüglich PPI mit Enterokokken, die hauptsächlich durch einen zweizeitigen-septischen Wechsel behandelt wurden und nur 8 Fälle nach

einem einzeitig-septischen Wechsel einschloss, hat jedoch ähnliche Ergebnisse gezeigt. Die Erfolgsrate für die Behandlung der Enterokokken betrug 84%. Aufgrund der hohen Reinfektionsrate (17 %) sank sie jedoch deutlich auf 67,5 % [17].

Die in unserer Studie gezeigte Reinfektionsrate ist im Vergleich zu den Ergebnissen des einzeitig-septischen Wechsels bei PPI, die durch andere Bakterien als Enterokokken verursacht wurden, ungünstig, da wir zuvor über ein infektionsfreies 10-Jahres-Überleben von 93 % nach dem einzeitig-septischen Wechsel von Knie-Totalendoprothesen berichtet haben [25]. Eine aktuelle Literaturrecherche hat eine durchschnittliche Eradikationsrate von 87 % für den einzeitig-septischen Wechsel bei Knie-Totalendoprothesen im Vergleich zu 85 % für den zweizeitig-septischen Wechsel gezeigt [4].

Eine Enterokokkeninfektion war einer der identifizierten Risikofaktoren für ein Scheitern sowohl nach einem zweizeitig- als auch nach einem einzeitig-septischen Wechsel bei PPI [19-22]. Die Ergebnisse der aktuellen Studie bestätigen unsere kürzlich durchgeführte Risikofaktorenanalyse, in der wir gezeigt haben, dass eine Enterokokkeninfektion der unabhängigste Risikofaktor für ein Versagen war und ein 17-faches Risiko für eine Reinfektion nach dem einzeitig-septischen Wechsel für infizierte Knie-Totalendoprothesen darstellte [19].

Bei der Analyse verschiedener Faktoren, die potenziell mit einem Infektionsrezidiv, assoziiert sein könnten, konnten wir feststellen, dass höheres Alter und männliches Geschlecht Risikofaktoren für ein Versagen waren.

Obwohl die Antibiotikatherapie in unserer Kohorte aufgrund verschiedener Faktoren, wie z. B. der Sensibilität der Bakterien, Medikamentenallergie und Nierenfunktion, nicht einheitlich war, war sie nicht mit dem Wiederauftreten der Infektion assoziiert. Die Antibiotikabehandlung wurde bei allen Patienten unter der

Leitung eines erfahrenen Mikrobiologen durchgeführt. Ein weiteres Merkmal, das in der oben erwähnten internationalen Studie mit einem besseren Ergebnis assoziiert war, nämlich ein spätes Auftreten der Enterokokkeninfektion nach 2 Jahren, konnte in unserer Studie nicht belegt werden [16].

Im Unterschied zur Überlebendengruppe wurden in der Gruppe der Versager häufigere septische Voroperationen und polymikrobielle Infektionen festgestellt. Es ist zu erwähnen, dass die geringe Anzahl an Patienten sowohl in der Versager- als auch in der Überlebensgruppe unserer Kohorte zu einer Unterschätzung beigetragen haben könnte, sodass keine statistischen Signifikanzen erkannt wurden.

Im Bezug auf das Erregerspektrum konnten in unserer Studie mehrere bemerkenswerte Beobachtungen gemacht werden. Die wichtigste ist die hohe Rate an nicht-enterokokken-assoziierten Reinfektionen, die mit 22,5% deutlich über dem in vorangegangenen Studien gezeigten Wert von 17% liegt [17]. Dies wirft die Frage auf, ob diese neuen Erreger ursprünglich nicht erkannt wurden oder tatsächlich erst zu einem späteren Zeitpunkt eingeschleppt wurden. In der besagten Studie sind fast alle Neuinfektionen nach einem zweizeitig-septischen Wechsel und nicht nach einem einzeitig-septischen Wechsel oder nach DAIR (Débridement und Implantaterhalt) aufgetreten. Daher nahmen die Autoren an, dass häufigere Operationen mit einem erhöhten Risiko der Einschleppung neuer Mikroorganismen verbunden sein könnten [17]. Basierend auf unseren Ergebnissen mit dem einzeitig-septischen Wechsel kann diese Annahme nicht validiert werden.

Weitere Erkenntnisse sind, dass PPI mit Enterokokken in den meisten Fällen innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre postoperativ auftreten und polymikrobielle Infektionen in etwa der Hälfte der Fälle festzustellen sind. Beide Beobachtungen

decken sich mit der aktuellen Literatur [16-18]. Die am häufigsten auftretenden Bakterien bei Reinfektionen waren Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylokokkus aureus*. Die Erreger bei Reinfektionen waren divers. (Tab. 3). Das spricht für ein adäquates Behandlungsregime. Dies sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da die Kulturergebnisse bei zwei Patienten fehlgeschlagen sind oder nicht verfügbar waren.

Die Behandlung der PPI mit Enterokokken stellt aus vielen Gründen eine Herausforderung dar. Dazu könnten die zunehmende Resistenz gegen aktuelle antibakterielle Therapien, die höhere Inzidenz eines polymikrobiellen Infektgeschehens und die Tatsache gehören, dass die PPI mit Enterokokken selten ist. Durch diese Umstände gestaltet es sich schwierig einen zuverlässigen Behandlungsalgorithmus zu entwickeln. Daher hat das International Consensus Meeting on PJI im Jahr 2018 auf der Grundlage der nur begrenzt verfügbaren Evidenz die Verwendung von Antibiotika-Kombinationen bis zu 12 Wochen nach der chirurgischen Behandlung empfohlen [26].

Trotz unserer eindeutigen Ergebnisse sollten einige Einschränkungen der Studie beachtet werden: Das retrospektive Design könnte mit einem Selektionsbias verbunden sein und es wurde eine hohe Rate an Nachuntersuchungs-Verlusten (30%) verzeichnet.

Die geringe Anzahl der eingeschlossenen Fälle stellt eine weitere Einschränkung dar; dennoch ist unsere Kohorte die größte, die eine PPI mit Enterokokken nur am Knie und nur nach einem einzeitig-septischen Wechsel untersucht hat. Diese Studie zeigt die Ergebnisse im Rahmen eines standardisierten Behandlungsprotokolls im Single-Center-Studiendesign.

Wir glauben, dass weitere qualitativ hochwertige prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit größeren Patientenzahlen erforderlich sind, um klinisch

relevante Informationen zur Verfügung stellen zu können, mit denen die besonderen Herausforderungen der Behandlung von PPI mit Enterokokken gemeistert werden können.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir bei der Behandlung der PPI mit Enterokokken des Knies häufige Revisionen und Reinfektionen nach dem einzeitig-septischen Wechsel nachgewiesen haben. Die Reinfektionsrate mit Enterokokken bleibt relativ niedrig, während die Rate der Reinfektion mit neuen Erregern hoch ist. Ältere männliche Patienten könnten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Infektionsrezidiv haben. Dennoch unterscheiden sich unsere Ergebnisse nicht wesentlich von bereits veröffentlichten Studien zu anderen Behandlungsansätzen.

Um die Vorteile des einzeitig-septischen Wechsels zu nutzen, sollten Antibiotika-Kombinationen, die alle nachgewiesenen Mikroorganismen abdecken, eingesetzt werden. Ebenso ist die Beobachtung der Patienten für mindestens ein Jahr postoperativ sinnvoll, da in diesem Zeitintervall Reinfektionen am häufigsten auftraten.

6. Literaturverzeichnis

1. Choi H-R, Kwon Y-M, Freiberg AA, Malchau H. (2013) Comparison of one-stage revision with antibiotic cement versus two-stage revision results for infected total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 28: 66-70.
2. Leonard HAC, Liddle AD, Burke O, Murray DW, Pandit H. (2013) Single- or two-stage revision for infected total hip arthroplasty? A systematic review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 472: 1036-42.
3. Aalirezaie A, Bauer TW, Fayaz H, Griffin W, Higuera CA, Krenn V, Krenn V, Molano M, Moojen DJ, Restrepo C, Shahi A, Shubnyakov I, Sporer S, Tanavalee A, Teloken M, Velázquez Moreno JD. (2019) Hip and knee section, diagnosis, reimplantation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic infections. *J Arthroplasty* 34(2S): 369-79.
4. Pangaud C, Ollivier M, Argenson J-N. (2019) Outcome of single-stage versus two-stage exchange for revision knee arthroplasty for chronic periprosthetic infection. *EFORT Open Rev* 4: 495-502.
5. Sharqzad AS, Cavalheiro C, Zahar A, Lausmann C, Gehrke T, Kendoff D, Parvizi J, Citak M. (2019) Blood loss and allogeneic transfusion for surgical treatment of periprosthetic joint infection: a comparison of one- vs. two-stage exchange total hip arthroplasty. *International Orthopaedics* 43(9): 2025-2030.
6. Thiesen DM, Sobhani H, Gehrke T, Suero EM, Klatte TO, Citak M. (2021) A comparison of short term complication rate between 44 two- and 385 one-stage septic exchange arthroplasties in chronic periprosthetic joint infections. *Orthop Traumatol Surg Res.* 107(4): 102668.

7. Gehrke T, Zahar A, Kendoff D. (2013) One-stage exchange. *Bone Joint J* 95- B(Supple_A): 77-83.
8. Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. (2014) Is single-stage revision according to a strict protocol effective in treatment of chronic knee arthroplasty infections? *Clin Orthop Relat Res* 473: 8-14.
9. Nguyen M, Sukeik M, Zahar A, Nizam I, Haddad FS. (2016) One-stage exchange arthroplasty for periprosthetic hip and knee joint infections. *Open Orthop J* 10: 646-53.
10. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351: 1645-54.
11. El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, El Atrouni WI, Razonable RR, Steckelberg JM, Hanssen AD, Osmon DR (2008) Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clin Infect Dis* 47: 903-9.
12. Rasouli MR, Tripathi MS, Kenyon R, Wetters N, Valle CJD, Parvizi J. (2012) Low rate of infection control in enterococcal periprosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 470: 2708-16.
13. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Fantoni M, Giovannenza F, Pagliano P. (2019) Clinical and prognostic features of prosthetic joint infections caused by *Enterococcus* spp. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23(2 Suppl): 59-64.
14. Duijf S, Vos F, Meis J, Goosen J. (2015) Debridement, antibiotics and implant retention in early postoperative infection with *Enterococcus* sp. *Clin Microbiol Infect* 21(5): e41-2.

15. López-Sánchez C, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Corona PS, Lung CAM, Carrera L, Almirante B (2016) Teicoplanin: an old new treatment for enterococcal prosthetic joint infections. *J Infect* 72: 764-6.
16. Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodríguez-Pardo D, Lakatos B, Ferrari MC, Pílares M, Bahamonde A, Trebse R, Benito N, Sorli L, del Toro MD, Baraiaetxaburu JM, Ramos A, Riera M, Jover-Sáenz A, Palomino J, Ariza J, Soriano A, European Society Group of Infections on Artificial Implants (ESGIAI) (2014) Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multinational study. *Clin Microbiol Infect* 20: 1219-24.
17. Renz N, Trebse R, Akgün D, Perka C, Trampuz A. (2019) Enterococcal periprosthetic joint infection: clinical and microbiological findings from an 8-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 19: 1083.
18. Kheir MM, Tan TL, Higuera C, George J, Della Valle C J, Shen M, Parvizi J (2017) Periprosthetic joint infections caused by enterococci have poor outcomes. *J Arthroplasty* 32: 933-47.
19. Citak M, Friedenstab J, Abdelaziz H, Suero EM, Zahar A, Salber J, Gehrke T (2019) Risk factors for failure after 1-stage exchange total knee arthroplasty in the management of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg* 101: 1061-9.
20. Castellani L, Daneman N, Mubareka S, Jenkinson R. (2017) Factors associated with choice and success of one- versus two-stage revision arthroplasty for infected hip and knee prostheses. *HSS J* 13: 224-31.

21. Ma C-Y, Lu Y-D, Bell K L, Wang J-W, Ko J-Y, Wang C-J, Kuo F-C (2018) Predictors of treatment failure after 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty: a 2- to 10-year follow-up. *J Arthroplasty* 33: 2234-9.
22. Abdelaziz H, Grüber H, Gehrke T, Salber J, Citak M. (2019) What are the factors associated with re-revision after one-stage revision for periprosthetic joint infection of the hip? A case-control study. *Clin Orthop Relat Res* 477: 2258-63.
23. Carijo JH, Courtney PM, Goswami K, Groff H, Kendoff D, Matos J, Sandiford NA, Scheper H, Schmaltz CAS, Shubnyakov I, Tan TL, Wouthuyzen-Bakker M. (2019) Hip and knee section, pathogen factors: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34(2S): 381-6.
24. Argenson JN, Arndt M, Babis G, Battenberg A, Budhiparama N, Catani F, Chen F, de Beaubien B, Ebied A, Esposito S, Ferry C, Flores H, Giorgini A, Hansen E, Hernugrahanto KD, Hyonmin C, Kim TK, Koh IJ, Komnos G, Lausmann C, Loloi J, Lora-Tamayo J, Lumban-Gaol I, Mahyudin F, Mancheno-Losa M, Marculescu C, Marei S, Martin KE, Meshram P, Paprosky WG, Poultsides L, Saxena A, Schwechter E, Shah J, Shohat N, Sierra RJ, Soriano A, Stefánsdóttir A, Suleiman LI, Taylor A, Triantafyllopoulos GK, Utomo DN, Warren D, Whiteside L, Wouthuyzen-Bakker M, Yombi J, Zmistowski B. (2019) Hip and knee section, treatment, debridement and retention of implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34(2S): 399-419.
25. Zahar A, Kendoff DO, Klatté TO, Gehrke TA. (2015) Can good infection control be obtained in one-stage exchange of the infected TKA to a rotating hinge design? 10-year results. *Clin Orthop Relat Res* 474: 81-7.
26. Anemüller R, Belden K, Brause B, Citak M, Del Pozo JL, Frommelt L, Gehrke T, Hewlett A, Higuera CA, Hughes H, Kheir M, Kim KI, Konan S, Lausmann C, Marculescu C, Morata L, Ramirez I, Rossmann M, Silibovsky R,

Soriano A, Suh GA, Vogely C, Volpin A, Yombi J, Zahar A, Zimmerli W. (2019) Hip and knee section, treatment, antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. J Arthroplasty 34(2S): 463-75.

7. Zusammenfassung/Summary

Wir haben in unserer Studie die Ergebnisse nach der einzeitig-septischen Wechseloperation bei Enterokokkeninfektionen bei Knie totalendoprothesen untersucht. Dafür wurden 40 Patienten retrospektiv in die Studie eingeschlossen. Eine Revisionsoperation musste bei 22 Patienten (55%) durchgeführt werden. Einerseits bestand die Indikation für aseptische Revisionen (18%) andererseits eine erneute PPI (15/22; 68 %) nach einer durchschnittlichen Zeit von 22 Monaten (Bereich 1-77; SD = 24). Die Gesamtrate der Reinfektionen betrug 37,5 % (15/40), hauptsächlich aufgrund von nicht-enterokokken-assoziierten Infektionen (9/15; 60 %). Ein Infektionsrezidiv mit Enterokokken trat in 4 Fällen (10%) innerhalb von 16 Monaten postoperativ auf. Ältere Patienten ($P = .05$) und männliches Geschlecht ($P = .05$) waren mit einem höheren Risiko einer Reinfektion assoziiert. Die Rate der Reinfektion durch neue Mikroorganismen ist hoch. Die Gesamtrate der Infektionsrezidive ist jedoch vergleichbar mit anderen Behandlungsansätzen.

We investigated the outcomes after the 1-stage knee exchange for enterococcal PJI. 40 patients were retrospectively included in the study for this purpose. Re-revision surgery had to be performed in 22 patients (55%). On the one hand there were indications for aseptic revisions (18%) on the other hand subsequent PJI in 15/22 patients (68%) after a mean time of 22 months (range 1-77; SD = 24). The overall rate of reinfection was 37.5% (15/40), mainly due to non-enterococcal infections (9/15; 60%). Infection relapse with Enterococci occurred in 4 cases (10%) within 16 months postoperatively. Older patients ($P = .05$) and male gender ($P = .05$) were associated with a higher risk of infection recurrence. The rate of reinfection by new microorganisms is high. However, the overall rate of infection recurrence is comparable to other treatment approaches.

8. Erklärung des Eigenanteils

Diese Arbeit mit dem Titel „Periprothetische Infektionen mit Enterokokken bei Knie-Totalendoprothesen: Resultate nach einzeitig-septischem Wechsel“ wurde mit dem Ziel der Erlangung des Doktorgrades der Medizin auf Grundlage einer publikationsbasierten Dissertation eigenständig angefertigt. Im Jahr 2020 haben wir die durch meinen Doktorvater Herr PD Dr. med. Till Orla Klatte (Dozent an der Universität Hamburg, Erstbetreuer) und wissenschaftlichen Betreuer Dr. Markus Rossmann geleitete Studie, mit mir als zweitgenanntem Erstautor, bei dem Journal of Arthroplasty eingereicht, wo diese anschließend veröffentlicht wurde. Die Beiträge zur Konzeption wurden zum größten Teil durch PD Dr. Klatte, folgend zu gleichen Teilen durch Dr. Rossmann und mich sowie ergänzend durch PD Dr. Citak und Dr. Abdelaziz geleistet. Die Erhebung und Analyse der Daten erfolgte ausschließlich durch mich. Den Hauptanteil des veröffentlichten Artikels im Journal of Arthroplasty verfassten Dr. Rossmann und ich zu gleichen Teilen mit freundlicher Ergänzung durch PD Dr. Klatte, PD Dr. Citak und die übrigen Autoren. Die gesammelten und verarbeiteten Daten wurden entsprechend einer vorherigen statistischen Beratung ausgewertet und im Anschluss daran erneut einem Biometriker zur Prüfung übergeben.

9. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Till Orla Klatte und meinem Betreuer Herrn Dr. Markus Rossmann sowie bei Herrn PD Dr. med. Mustafa Citak bedanken. Durch sie ist die Idee zur Aufnahme dieser Forschungsarbeit entstanden und sie haben mich zu jeder Zeit großartig unterstützt. Des Weiteren bedanke ich mich beim ärztlichen Leiter der Helios ENDO Klinik

Herrn Dr. med. Thorsten Gehrke, der mir dank seiner langjährigen Forschungskarriere immer weiterhelfen konnte. Außerdem gilt Herrn Dr. med. Hussein Abdelaziz ein großer Dank für die ständige Motivation während der gesamten Erarbeitung bis zum Abschluss der Publikation. Ebenso möchte ich mich bei Frau Gabriele Paprotzki und Frau Carola Hogrefe als Teil der Arbeitsgruppe bedanken. Abschließend danke ich meiner Familie, die es überhaupt ermöglicht hat, dass ich den langen Weg durch das Studium bis hierher so unbeschwert gehen konnte. Ich widme diese Arbeit meiner Freundin Sofie.

Thore Minde

Hamburg, 24.04.2022

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Nachname: Minde
Vornamen: Thore Alexis
Geburtstag: 06.08.1990
Geburtsort: Ronnenberg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig

Studium:

2011 - 2012

Riga Stradins Universität, Humanmedizin

2012 – 2014

Georg-August-Universität Göttingen, Humanmedizin

2014 – 2017

Philipps-Universität Marburg, Humanmedizin

Seit 2018 Promotionsstudent an der Universität Hamburg

Anstellung:

Mai 2018 – Februar 2021

Assistenzarzt in Vollzeit;

Weiterbildung Unfallchirurgie und Orthopädie an der Helios ENDO Klinik Hamburg

Seit März 2021

Assistenzarzt in Vollzeit;

Weiterbildung Unfallchirurgie und Orthopädie an der Paracelsus Klinik Henstedt-

Ulzburg

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: