

Aus der Unfallchirurgischen Klinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. J. Windolf

Erreger der posttraumatischen Osteomyelitis unter
besonderer Berücksichtigung der Frakturlokalisation

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Sophia Kathrin Schwippe
2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Colin R. MacKenzie

Meiner Familie

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Scholz AO, Schwippe S, Gehrmann S, Glombitza M, Zöllner B, Windolf J:
Retrospektive Keimspektrumanalyse bei Osteomyelitis der oberen und unteren
Extremität in 213 Fällen.

Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2015). Berlin, 20.-
23.10.2015.

Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2015. DocWI58-988

I. Zusammenfassung:

Eine Infektion des Knochens (Osteomyelitis) tritt bei geschlossenen Frakturen in 1-5% auf, bei offenen Frakturen sogar je nach Literatur in bis zu 50% der Fälle. Die Behandlung ist sehr zeitaufwendig und kostenintensiv.

Die folgende Arbeit handelt vor allem von postoperativen Keimen und der Therapie zur Reduzierung dieser. Häufigste Keime für postoperative Infekte sind *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken.

Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe eines großen Patientenkollektivs (213 pseudonymisierte Fälle) und durch statistische Datenauswertung der Frage nachzugehen, ob es Unterschiede bezüglich des Keimspektrums aufgrund der Lokalisation des Knochens gibt, zum Beispiel ob kurze spongiöse Knochen ein anderes Keimspektrum vorweisen als kortikale Röhrenknochen.

Hierzu wurden im Zeitraum von 2010 bis 2012 Patienten der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Duisburg mit Verdacht auf Osteomyelitis untersucht. Es wurden Patienten mit einem intraoperativ entnommenen positiven mikrobiellen Befund und einer klinisch, radiologisch oder histologisch gesicherten Diagnose einer Osteomyelitis oder Osteitis eingeschlossen (n=213). Der mikrobiologische Befund erfolgte über das Bioscentia Labor in Moers.

Ein signifikanter Unterschied konnte im Untersuchungskollektiv nicht festgestellt werden. Jedoch fand sich ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Keimflora zwischen oberer und unterer Extremität ($p=0,0026$). An der unteren Extremität ist eine polymikrobielle Besiedlung sechsmal häufiger als an der oberen (untere Extremität 28,2% vs. obere Extremität 4,7%).

Die häufigste Kombination bei polymikrobiellen Befund an der unteren Extremität ist mit 56,3% das Auftreten von grampositiven Kokken gemeinsam mit gramnegativen Stäbchen. Daher formulierten wir die Hypothese, dass die eskalierende Antibiose bei Knocheninfekt der unteren Extremität bis zum Erhalt des nachgewiesenen Keimspektrums mit nur einem Antibiotikum nicht ausreicht.

Unter der derzeitigen Datenlage und anhand des von uns untersuchten Patientenkollektivs wäre ein 3. Generations-Cephalosporin in Kombination mit Vancomycin oder alternativ Clindamycin als kalkulierte Antibiose sinnvoll. Durch diese Kombination wird eine notwendige ausreichende antibiotische Abdeckung im gramnegativen sowie im grampositiven Bereich erzielt.

Abstract:

A bacterial bone infection (osteomyelitis) occurs in 1-5% of all cases of closed fractures, for open fractures it occurs in even up to 50% depending on the literature. The treatment of osteomyelitis is very time consuming and expensive. This thesis is mainly about the therapy and reduction of deep surgical site infection. Most SSI in trauma surgery are caused by *Staphylococcus aureus* and coagulase negative staphylococci. Based on the data of 213 patients and corresponding statistical data evaluation the goal of this thesis is to determine whether there are differences in the microbial spectrum of aforesaid infections depending on the bone type, e.g. in short cancellous bones compared to long cortical bones.

In order to investigate this, patients with a suspected Osteomyelitis from the Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Duisburg in the period 2010-2012 were examined.

Patients with clinically, radiologically or histologically proven Osteomyelitis or Osteitis were included, who additionally had a positive bacterial culture from intraoperatively obtained material (n=213). Microbiological testing was performed by Bioscentia Labor in Moers.

A significant difference couldn't be determined in our patient collective for different bone types. However there was a significant difference in the microbial spectrum between upper and lower extremities ($p=0,0026$). A polymicrobial colonization was six times higher in the lower extremities compared to the upper extremities (28,2% lower extremity vs. 4,7% upper extremity).

In polymicrobial colonization the most common finding is a combination of gram positive cocci and gram negative rods (56,3%). Therefore we developed the hypothesis that in case of lower extremity infections an antimicrobial therapy with only one antibiotic substance is not sufficient until the final microbiological results are presented.

According to current data and the results from the investigated patient collective a 3rd generation Cephalosporin in combination with Vancomycin should be used. Alternatively Clindamycin would be suitable as empiric antibiotic therapy. This combination shows sufficient efficacy for gram negative and gram positive bacteria.

II. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik
BMI	Body-Mass-Index
BVS	Biblioteca Virtual en Salud
CI	Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
gramneg.	gramnegativ
grampos.	grampositiv
IL	Illinois
i.v.	intravenös
KKS	Koordinierungszentrum für Klinische Studien
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
macOS	Macintosh operating systems
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
p-Wert	Signifikanzwert
RKI	Robert Koch-Institut
S2k	konsensbasiert
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SPSS Inc.	Entwicklungsfirma des gleichnamigen Softwareprogramms
SSI	surgical site infection
Tab.	Tabelle
USA	United States of America
χ^2	Chi-Quadrat-Test

III. Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1. 1 Definition	1
1. 2 Einteilung der Osteomyelitiden	1
1. 3 Erregerspektrum	2
1. 4 Epidemiologie	2
1. 5 Diagnose	2
1. 6 Pathophysiologie der exogenen Osteomyelitis	3
1. 7 Lokalisation	4
1. 8 Risikofaktoren	4
1. 9 perioperative Antibiotikaprophylaxe	5
1. 10 Therapie	5
2. Zielsetzung und Fragestellung	5
3. Material und Methoden	6
3. 1 Patientenkollektiv	6
3. 2 Einschlusskriterien	6
3. 3 Bearbeitung	7
3. 4 erhobene Daten	7
3. 5 Datenauswertung und Statistik	7
3. 6 Rahmenbedingungen	8
4. Ergebnisse	8
4. 1 Übersicht	8
4. 2 kurze und lange Knochen	15
2a Keimgruppe	15
2b Monomikrobielle vs. polymikrobielle Besiedlung	15
4. 3 Obere und Untere Extremität	16
3a Keimgruppe	16
3b Monomikrobielle vs. polymikrobielle Besiedlung	17
3c Odds Ratio und A-Posteriori-Verteilung	19
5. Diskussion	21
6. Schlussfolgerungen	28
7. Literatur- und Quellenverzeichnis	31
8. Anhang	34

1. Einleitung

Im Dezember 2017 wurde eine S2k-Leitlinie für die akute und chronische exogene Osteomyelitis langer Röhrenknochen des Erwachsenen der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) veröffentlicht. In dieser wurden Empfehlungen zur Behandlung der Osteomyelitis formuliert (1). In Bezug auf eine kalkulierte Antibiose bei intraoperativem Verdacht einer Osteomyelitis gibt diese Leitlinie keine Empfehlung, es wird eine Probengewinnung und mikrobiologische-infektiologische Diagnostik angeraten, um eine antibiogrammgerechte Antibiose zu beginnen. Dennoch wird häufig schon bei intraoperativem Verdacht einer Osteomyelitis eine primär kalkulierte Antibiose begonnen.

Könnte man die möglichen Keime besser - zum Beispiel auch anhand der Lokalisation - voraussagen, wäre schon von Beginn der antibiotischen Therapie eine spezifischere kalkulierte Antibiose möglich.

1. 1 Definition

Die Osteomyelitis ist die medizinische Bezeichnung für eine bakterielle Infektion des Knochens. Sie stellt in der Unfallchirurgie und Orthopädie ein ernstzunehmendes Krankheitsbild dar, da sie häufig nach Operationen oder Verletzungen auftritt und schwer zu behandeln ist. Sie resultiert häufig mit Funktionsdefizit der betroffenen Extremität sowie einer langen und kostenintensiven Behandlung (2,3,4,5,6,7,8,9,10,11). Bisher gibt es keine Untersuchung bezüglich des Vorkommens verschiedener Bakterien auf Grundlage der anatomischen Lage. Dies kann dazu führen, dass die Ausgangslage bei der Osteomyelitis trotz kalkulierter Antibiose, bei möglicher fehlender Wirksamkeit des Antibiotikums, schlecht sein kann.

1. 2 Einteilung der Osteomyelitiden

Ätiologisch ist die Osteomyelitis in eine exogene (posttraumatisch oder iatrogen z.B. durch Einbringung von Osteosynthesematerial) und eine endogene (hämatogene Streuung von einem befundfernen Herd) Form zu unterteilen (3,5,9,12,13,14).

Bei der exogenen Form findet sich häufig ein polymikrobielles, bei der endogenen meist ein monomikrobielles Spektrum (5,9,14).

Die Therapie dieser Infektionen ist in der Regel multimodal. Ein chirurgisches Débridement sowie eine zeitnahe und spezifische Antibiotikatherapie sind erforderlich (3,5,7,8,9).

In Bezug auf den Verlauf ist die Osteomyelitis in eine akute (Entstehung innerhalb von ca. zwei Wochen, wobei eine genaue zeitliche Abgrenzung schwierig ist) und eine chronische Form (Entwicklung aus einer akuten verschleppten oder therapieresistenten Osteomyelitis) zu unterteilen (5,7,9,14,15).

Eine exakte Differenzierung kann häufig histologisch gesichert werden (9,14,15). Die akute Osteomyelitis zeigt histopathologisch Infiltrationen der Spongiosa mit neutrophilen Granulozyten mit Knochennekrose und Knochendestruktion, die chronische Osteomyelitis lymphozytäre entzündliche Infiltrate mit Knochenneubildungen (15,16).

1. 3 Erregerspektrum

Bei den durch das Einbringen von Osteosynthesematerialien induzierten exogenen Osteomyelitiden werden als häufigste Erreger *Staphylococcus aureus* und koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen (7,9,10,14,16).

Offene Frakturen weisen häufiger Mischinfektionen und neben Staphylokokken häufig Umwelterreger wie gramnegative Keime aus dem Erdreich und aus Pfützen auf (6,7,10,13).

1. 4 Epidemiologie

Die exogene Osteomyelitis macht mit 80% den überwiegenden Anteil aller Osteomyelitiden aus (12,14).

Die Häufigkeit postoperativer Infektionen bei geschlossenen Frakturen beträgt 1-5% (2,3,7,9,12,14). Bei offenen Frakturen mit Implantation von Osteosynthesematerial kann eine Osteomyelitis je nach Literatur in bis zu 50% der Fälle auftreten (2,3,7,9,12,14,17).

1. 5 Diagnose

Bereits bei Verdacht auf eine Osteomyelitis ist immer eine chirurgische Intervention erforderlich. Diese besteht in der Regel aus einem radikalen Débridement (3,5,7,8,9). Bei jedem chirurgischen Débridement müssen mehrere Gewebeproben entnommen werden, diese sollten nicht aus Fistelgängen oder als Wundabstrich

erfolgen, da diese meist die Mischflora der Haut repräsentieren (1,14). Die Gewebeproben sind sowohl histologisch als auch bakteriologisch (inkl. Antibiotogramm mit Resistenzbestimmung) zu untersuchen (5,7,8,9,14,16,18).

Rein klinisch ist die Diagnose der Osteomyelitis nicht zu stellen, viele Krankheitsverläufe sind oligo- bzw. monosymptomatisch (9,18). Als klassische Entzündungssymptome können schmerzbedingte Schonhaltung, lokale Überwärmung, Rötung, Fieber sowie laborchemische Erhöhung der Infektparameter wie BSG, CRP und Leukozytose mit Linksverschiebung im Differentialblutbild in verschiedenen Ausprägungen auftreten (3,5,9,14,16,18).

Als weiterführende Diagnostik werden die konventionelle Röntgenuntersuchung in zwei Ebenen, die CT- wie auch die MRT-Untersuchung eingesetzt (1,3,5,7,8,9,10,14,16,18).

1. 6 Pathophysiologie der exogenen Osteomyelitis

Als Folge eines Traumas können Knochennekrosen entstehen, es bilden sich sogenannte Sequester (2,8,9,10), diese bilden einen idealen Nährboden für ein Keimwachstum. Das körpereigene Immunsystem wie auch die antibiotische Therapie erreichen die Bakterien durch die mangelhafte Durchblutung der Sequester nur unzureichend (5,8,9,19).

Auf der Oberfläche der Sequester und auch auf den Osteosynthesematerialien können Bakterien sogenannte Biofilme bilden (2,3,7,8,9,14,16,18,20), die wie ein Schutzfilm den Angriffspunkt von Antibiotika behindern (mehr als 1000-fach größere Antibiotikaresistenz im Vergleich zu Bakterien in freier Suspension (11,21,22)) oder ganz unmöglich machen (2,3,8,14,16,20). Biofilme können eine verstärkte bakterielle Adhärenz an Oberflächen bewirken (13,18,22) und die Bakterien vor Phagozytose schützen (2,9,13,22).

Der Biofilm besteht aus extrazellulären Polysacchariden. Innerhalb des Biofilms kommunizieren die Bakterien (innerhalb der Bakterienart und über Artgrenzen hinweg) über Signalmoleküle, dem sogenannten „quorum sensing“ (2,3,8,9,14,18). Dies ermöglicht eine Reaktion auf veränderte Umweltbedingungen und somit die Entstehung von Antibiotikaresistenzen (2,3,9,16).

1. 7 Lokalisation

Je nach Lokalisation der Fraktur kann im betroffenen Knochen eine Entzündung des Knochens entstehen. Es gibt verschiedene Knochenarten, die sich in ihrem Aufbau unterscheiden und unterschiedlich versorgt sind. In der vorliegenden Arbeit wird der Fokus auf die kurzen und langen Knochen der Extremitäten gelegt.

Lange Röhrenknochen bestehen aus einer dicken äußeren Schicht der Substantia compacta, welche die Substantia spongiosa und im Bereich des Schaftes die Markhöhle mit dem Knochenmark umgibt (23). Die kurzen Knochen bestehen aus einer dünnen Substantia compacta, in dessen Knochenbälkchen das Knochenmark liegt (23). Die Knochen werden vom Periost umgeben.

Kurze Knochen werden über wenige kleine Gefäße versorgt, diese können bei Frakturen verletzt werden und erhöhen somit die Gefahr von Knochennekrosen und Infektionen (24).

An den Extremitäten ergibt sich zudem die Unterscheidung in obere und untere Extremität mit jeweils anderen Aufgaben und Funktionen und somit auch anderen Umgebungs- und Risikofaktoren.

1. 8 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteomyelitis sind zum Beispiel Diabetes mellitus und die periphere arterielle Verschlusskrankheit (3,5,6,7,14,16,18,25,26,27). Ischämie und Gewebsnekrosen begünstigen die Entwicklung von Wundinfektionen (7,25,27).

Desweiteren werden Mangelernährung bzw. Adipositas, Alkohol- und Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Tumorerkrankungen, immunologische oder rheumatologische Erkrankungen und iatrogene Immunsuppression als Prädiktor verantwortlich gemacht (3,6,16,18,25,26,27). Die Dauer des präoperativen Krankenhausaufenthaltes, die Dauer der Operation, nicht sachgemäße Hygienemaßnahmen prä-, intra- und postoperativ, Hypothermie sowie die Einbringung von Fremdkörpern (wie Implantate oder Osteosynthesematerialien) haben ebenfalls einen negativen Einfluss (6,7,9,16,25,27).

Bei einer offenen Fraktur besteht ein mehr als fünfmal höheres Risiko für eine Infektion des Knochens als bei einer geschlossenen Fraktur (1-5% bei geschlossenen und in bis zu 50% bei offenen Frakturen) (2,9,12). Offene

Frakturen sind häufig mit Umwelterregern, wie *Pseudomonas aeruginosa* und *E.coli* kontaminiert (6).

Desweiteren wird durch Nahtmaterial, Fremdkörper (z.B. Osteosynthesematerial), Ischämie und Gewebenekrosen die für eine Infektion erforderliche Erregermenge signifikant erniedrigt (6,25) und damit die Infektionsgefahr erhöht.

1. 9 Perioperative Antibiotikaphylaxe

Chirurgische Eingriffe am Knochen mit Einbringung von Osteosynthesematerial sollten unter einer perioperativen Antibiotikaphylaxe durchgeführt werden (4,6,8,10,11,25,26), mit dem Ziel eine Adhäsion von Bakterien auf das Fremdmaterial zu verhindern (11). Bei Operationen am Knochen empfiehlt das Paul-Ehrlich-Institut ein Cephalosporin der 2. Generation oder Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitoren (27). Für die Verwendung von Cephalosporinen der 2. Generation spricht auch die gute Knochengängigkeit (4). In der im Dezember 2017 veröffentlichten S2k-Leitlinie der DGU wird keine Empfehlung bezüglich der Antibiotikaphylaxe ausgesprochen (1).

1. 10 Therapie

Zur Beruhigung der Osteomyelitis ist eine chirurgische Knochen- und Weichteilresektion im Gesunden erforderlich (2,3,4,5,7,9,10,14,18,28), bei ausgedehnter Infektion des Knochens ist ein mehrmaliges ausgiebiges Débridement, einschließlich Entfernung des vorher implantierten Osteosynthesematerials von Nöten (3,5,9,12,14,18,28,29).

Postoperativ wird eine kalkulierte Antibiotikatherapie angesetzt mit breitem Wirkspektrum (3,4,7,30,31). Bei Vorliegen eines Resistogramms wird die antibiotische Therapie (knochengängige Antibiotika mit ausreichend hohen Gewebespiegeln) angepasst (3,4,5,9,14,18,29,30,31).

2. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, einen möglichen Unterschied im Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Lokalisation der Osteomyelitis herauszufinden. Der Fokus wird auf die Unterscheidung zwischen langen Röhren- und kurzen spongiösen

Knochen wie auch aufgrund der Lokalisation in obere und untere Extremität gerichtet.

Wäre vor der Operation auf Grund der Lokalisation eine Eingrenzung des Erregerspektrums möglich, so könnten direkt spezifischere und damit effektivere Antibiotika appliziert werden und so einer Infektion des Knochens besser entgegengewirkt bzw. die primäre deeskalierende Therapie optimiert werden.

3. Material und Methoden

Es wurde eine retrospektive Datenanalyse an 213 pseudonymisierten Fällen durchgeführt. Im Fokus der vorliegenden Arbeit stand der Unterschied im Erregerspektrum in Abhängigkeit von der Lokalisation der Osteomyelitis.

3. 1 Patientenkollektiv

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Keimspektrum, welches für die Entstehung einer Osteomyelitis ursächlich ist, in Bezug auf die Lokalisation herauszufinden, wurden retrospektiv Fälle mit Osteomyelitis untersucht. Bei dem untersuchten Patientenkollektiv handelt es sich um Patienten aus der Klinik für Septische Chirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik (BGU) Duisburg, die zwischen 2010 und 2012 aufgrund einer posttraumatischen, postoperativen Osteomyelitis behandelt wurden.

3. 2 Einschlusskriterien

Im genannten Zeitraum wurden 347 Patienten in der BGU Duisburg aufgrund des Verdachtes einer Osteomyelitis behandelt. Die Diagnose wurde klinisch, durch bildgebende Verfahren, bakteriologisch und histologisch gestellt. Alle Patienten wurden operiert und die Diagnose intraoperativ durch Entnahme von mindestens 5 Gewebeproben aus dem Knochen- und Weichteilgewebe validiert. Die Gewebeproben wurden durch das Bioscientia Labor in Moers bakteriologisch untersucht. Es wurden 213 Patienten mit gesicherter Diagnose einer Osteomyelitis oder Osteitis eingeschlossen. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit einem negativen mikrobiellen Befund.

3. 3 Bearbeitung

Die Daten wurden retrospektiv aus den Patientenakten sowie dem elektronischen Krankenhausinformationssystem der BGU an einem Computer der BGU erhoben. Fehlende Daten wurden im Archiv der BGU ermittelt. Bei den Patienten des ursprünglichen Datensatzes wurde eine mikrobielle Probe in das Labor in Moers gesandt. Patienten ohne gesicherten Nachweis einer Osteomyelitis wurden ausgeschlossen.

Die Diagnose wurde durch intraoperativ entnommene Proben gesichert.

Zur mikrobiologischen Bearbeitung wurden die Proben in das Bioscientia Labor Moers geschickt und dort je nach Anforderung aufgearbeitet. Die Proben wurden mikroskopiert, auf Nährböden angezüchtet und eine Resistenztestung je nach Anforderung auf Spezialnährböden oder mittels Diffusionstests durchgeführt.

3. 4 erhobene Daten

Es wurden als personenspezifische Daten das Alter, der BMI und die Risikofaktoren zur Entwicklung einer Osteomyelitis wie Diabetes mellitus, Adipositas, Mangelernährung, Nikotinabusus, Alkoholismus und periphere arterielle Verschlusskrankheit berücksichtigt. Die in der Statistik aufgeführten Berechnungen konnten vollständig erhoben und ausgewertet werden.

Außerdem wurden als bakterienabhängige Variablen der Erreger und dessen Keimart, ein möglicher Erregerwechsel sowie die antibiotische Behandlung erfasst.

3. 5 Datenauswertung und Statistik

Die Abfragematrix wurde mittels des Statistikprogramms SPSS Version 20-21 für Mac OS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) erstellt und statistisch ausgewertet.

Die Aufteilung der Patienten erfolgte aufgrund der Lokalisation in zwei Gruppen, zum einen die Osteomyelitiden an langen Röhrenknochen (n=177), wie Tibia oder Femur, zum anderen die Osteomyelitiden an kurzen spongiösen Knochen (n=36), wie Calcaneus oder Talus.

Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung hinsichtlich der Lokalisation in obere (n=43) und untere Extremität (n=170).

Für die Anwendung der induktiven Statistik wurde folgende Nullhypothese formuliert: „Unabhängigkeit zwischen der Knochenlokalisationsgruppe und dem Auftreten eines bestimmten Bakterienstamms“. Auf Grundlage dieser Hypothese

wurden die Häufigkeiten (Art des mikrobiellen Befalls einer bestimmten Knochenlokalisation) mit Hilfe von Kreuztabellen verglichen und mit Hilfe des χ^2 -Tests auf Unabhängigkeit überprüft. p-Werte ≤ 0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

Desweiteren wurden die Odds Ratio berechnet und die dazugehörige A-posteriori-Verteilung ausgewertet.

3. 6 Rahmenbedingungen

Die Datenerfassung und -bearbeitung erfolgten aus datenschutztechnischen Gründen pseudonymisiert.

Es wurde ein Ethikvotum beantragt, dem am 25.02.2014 unter der Studiennummer 4595 von der Ethikkommission der Universität Düsseldorf stattgegeben wurde.

4. Ergebnisse

Die Studie hatte als Ziel eine Art Bakterienmapping zu erstellen, mit dem es möglich ist, durch eine spezifischere Antibiose einer Infektion des Knochens frühzeitig entgegenzuwirken. Der Fokus wurde hierbei auf die Lokalisation des zu behandelnden Knochens gelegt.

4. 1 Übersicht

Es wurden im Zeitraum von 2010 bis 2012 insgesamt 213 Patienten mit den o.g. Einschlusskriterien gefunden, davon waren 175 Patienten männlich und 38 weiblich.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Behandlung zwischen 11 und 84 Jahre alt.

Die Aufteilung der Patienten erfolgte aufgrund der Lokalisation in zwei Gruppen, zum einen die Osteomyelitiden an langen Röhrenknochen (n=177), wie Humerus, Tibia oder Femur, zum anderen die Osteomyelitiden an kurzen spongiösen Knochen (n=36), wie Calcaneus oder Talus.

Des Weiteren erfolgte eine Unterteilung hinsichtlich der Lokalisation in obere (n=43) und untere Extremität (n=170).

	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Gesamt
obere Extremität	0	3	4	10	14	4	4	4	43
untere Extremität	3	9	10	41	59	30	11	7	170
kurze Knochen	0	3	2	10	12	8	0	1	36
lange Knochen	3	9	12	41	61	26	15	10	177
weiblich	2	2	1	7	10	7	3	6	38
männlich	1	10	13	44	63	27	12	5	175

Tabelle 1 **Patienten nach Alter gruppiert gegenüber obere vs. untere Extremität, kurze vs. lange Knochen und nach Geschlecht**

Die retrospektive Untersuchung führte bezüglich der Lokalisation und dem Erregerspektrum zu folgenden Ergebnissen: In 163 (76,5%) Fällen lag ein monomikrobieller, in 50 (23,5%) Fällen ein polymikrobieller Befall vor. Lange Röhrenknochen waren in 177 (83,1%) Fällen und kurze spongiöse Knochen in 36 (16,9%) Fällen betroffen. In 75,5% der Fälle wurden grampositive Kokken bei monobakteriellem Befund nachgewiesen (Tab. 5). Gab es einen polymikrobiellen Befall, war die Kombination aus grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen mit 56,0% am häufigsten (Tab. 7).

Auffällig war, dass an der oberen Extremität kaum Mischinfektionen nachzuweisen waren (2 gegenüber 48 an der unteren Extremität).

Eine Übersicht über die Ergebnisse zeigt Tabelle 2.

	Gesamtes Patientenkollektiv: 213	Obere Extremität: 43	Untere Extremität: 170
männlich	175	32	143
weiblich	38	11	27
Durchschnittsalter	52,9 Jahre	53 Jahre	52,8 Jahre
Monomikrobieller Befall	163	41	122
Polymikrobieller Befall	50	2	48
kurze Knochen	36	3	33
lange Knochen	177	40	137

Tabelle 2 **Übersichtstabelle**

In den Abbildungen 1 und 2 sind die Größe der untersuchten Gruppen graphisch dargestellt. Da es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, war die Gruppengröße nicht homogen.

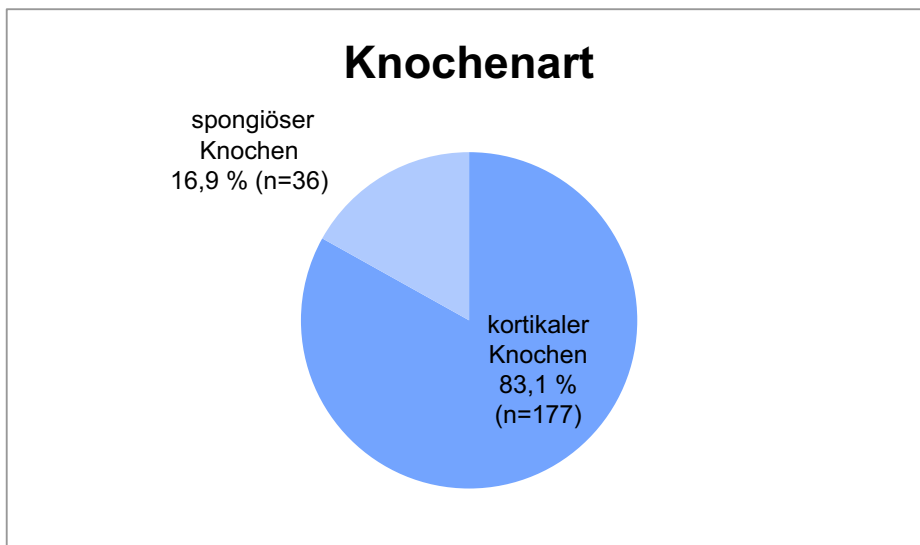


Abb.1 Diagramm: kurzer spongiöser Knochen vs. langer Röhrenknochen

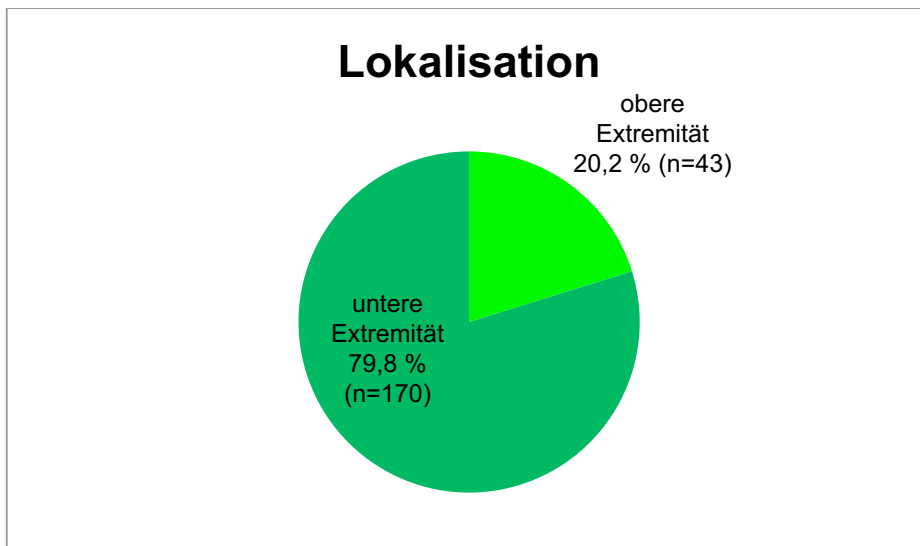


Abb. 2 Diagramm: obere vs. untere Extremität

In den beiden folgenden Tabellen werden die nachgewiesenen Keime bei monobakterieller Besiedlung aufgeführt. Die Tabelle 3 erfasst die verschiedenen Staphylokokken einzeln, in der Tabelle 4 sind die Staphylokokken zusammengefasst.

	Häufigkeit	Prozent
Staphylococcus aureus (multisensibel)	55	33,7
Staphylococcus epidermidis	28	17,2
Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus	12	7,4
Pseudomonas	10	6,1
Enterobacter	10	6,1
Enterokokken	7	4,3
Escherichia coli	5	3,1
Staphylococcus hominis	3	1,8
Staphylococcus lugdunensis	3	1,8
Serratia	3	1,8
Staphylococcus caprae	2	1,2
Staphylococcus warneri	2	1,2
Streptococcus pyogenes (Gr.A)	2	1,2
Streptococcus agalactiae (Gr.B)	2	1,2
Streptokokken Gr.C	2	1,2
Acinetobacter	2	1,2
Klebsiella	2	1,2
Proteus	2	1,2
Staphylococcus auricularis	1	0,6
Staphylococcus capitis	1	0,6
Staphylococcus intermedius	1	0,6
Staphylococcus simulans	1	0,6
Peptostreptokokken	1	0,6
Alcaligenes	1	0,6
Bacteroides	1	0,6
Citrobacter	1	0,6
Corynebacterium	1	0,6
Moraxella	1	0,6
Propionibacterium	1	0,6
Gesamtsumme	163	100,0

Tabelle 3 **Häufigkeiten: Keime bei monobakterieller Besiedlung (n= 163)**

	Häufigkeit	Prozent
Staphylokokken	109	66,9
Enterobacter	10	6,1
Pseudomonas	10	6,1
Enterokokken	7	4,3
Escherichia coli	5	3,1
Serratia	3	1,8
Streptococcus pyogenes (Gr.A)	2	1,2
Streptococcus agalactiae (Gr.B)	2	1,2
Streptokokken Gr.C	2	1,2
Acinetobacter	2	1,2
Klebsiella	2	1,2
Proteus	2	1,2
Peptostreptokokken	1	0,6
Alcaligenes	1	0,6
Bacteroides	1	0,6
Citrobacter	1	0,6
Corynebacterium	1	0,6
Moraxella	1	0,6
Propionibacterium	1	0,6
Gesamtsumme	163	100,0

Tabelle 4 **Häufigkeiten: Keime bei monobakterieller Besiedlung (Staphylokokken zusammengefasst)**

In den weiteren Ergebnissen werden, um eine bessere Übersicht zu schaffen, Keimgruppen aufgeführt. Innerhalb dieser Keimgruppen werden die einzelnen Bakterien nach äußerer Form, Lebensweise sowie dem Verhalten gegenüber der antibiotischen Therapie zusammengefasst (Tab. 5).

	Häufigkeit	Prozent
grampositive Kokken	123	75,5
gramnegative Stäbchen	24	14,7
Nonfermenter	12	7,4
gramnegative Kokken	2	1,2
obligat anaerobe Bakterien	1	0,6
grampositive Stäbchen	1	0,6
Gesamtsumme	163	100,0

Tabelle 5 **Häufigkeiten: Keimgruppen bei Monobesiedlung**

Bei der polymikrobiellen Besiedlung wurden die Kombinationen, welche in der Tabelle 6 aufgeführt sind, nachgewiesen. Um hier auch eine bessere Übersicht zu

schaffen, werden in den weiteren Ergebnissen die Kombinationen zu größeren Gruppen zusammengefasst.

	Häufigkeit	Prozent
Staphylokokken + Pseudomonas	10	20,0
Staphylokokken + Staphylokokken	4	8,0
Staphylokokken + Streptokokken	4	8,0
Staphylokokken + Gramnegative Stäbchen	4	8,0
Staphylokokken + Enterokokken	2	4,0
Enterokokken + Gramnegative Stäbchen	2	4,0
Enterokokken + Pseudomonas	2	4,0
Staphylokokken + Gramnegative Stäbchen	2	4,0
Staphylokokken + Enterokokken + Gramnegative Stäbchen	2	4,0
Enterokokken + Gramnegative Stäbchen	2	4,0
anaerob + Gramnegative Stäbchen	2	4,0
Pseudomonas + Gramnegative Stäbchen	2	4,0
Staphylokokken + Peptostreptokokken	1	2,0
Staphylokokken + Acinetobacter	1	2,0
Streptokokken + Gramnegative Stäbchen	1	2,0
anaerob + Staphylokokken	1	2,0
Staphylokokken + Streptokokken + Enterokokken	1	2,0
Enterokokken + Gramnegative Stäbchen + Pseudomonas	1	2,0
Pseudomonas + Gramnegative Stäbchen	1	2,0
anaerob + Gramnegative Stäbchen	1	2,0
anaerob + Staphylokokken + Gramnegative Stäbchen	1	2,0
anaerob + Staphylokokken + Pseudomonas	1	2,0
Staphylokokken + Streptokokken + Gramnegative Stäbchen	1	2,0
Peptostreptokokken + Mikrokokken	1	2,0
Gesamtsumme	50	100,0

Tabelle 6 **Häufigkeiten: Keimkombinationen bei polybakterieller Besiedlung (n=50)**

Bei polybakterieller Besiedlung war die häufigste Gruppe die Kombination aus grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen (Tab. 7).

	Häufigkeit	Prozent
grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen	28	56,0
grampositiv	12	24,0
aerob und anaerob	9	18,0
gramnegativ	1	2,0
Gesamtsumme	50	100,0

Tabelle 7 **Häufigkeiten: Keimgruppen bei Polybesiedlung**

Im gesamten Patientenkollektiv waren mit 65,9% die grampositiven Kokken die häufigste Keimgruppe für die Entstehung postoperativer Osteomyelitiden, mit 18,8% folgten die gramnegativen Stäbchen (Tab. 8).

	Häufigkeit	Prozent
grampositive Kokken	182	65,9
gramnegative Stäbchen	52	18,8
Nonfermenter	30	10,9
obligat anaerobe Bakterien	9	3,3
gramnegative Kokken	2	0,7
grampositive Stäbchen	1	0,4
Gesamtsumme	276	100,0

Tabelle 8 **Häufigkeiten der Keimgruppen: gesamtes Patientenkollektiv**

Die Abbildung 3 fasst die wichtigsten Ergebnisse in einer graphischen Darstellung zusammen.

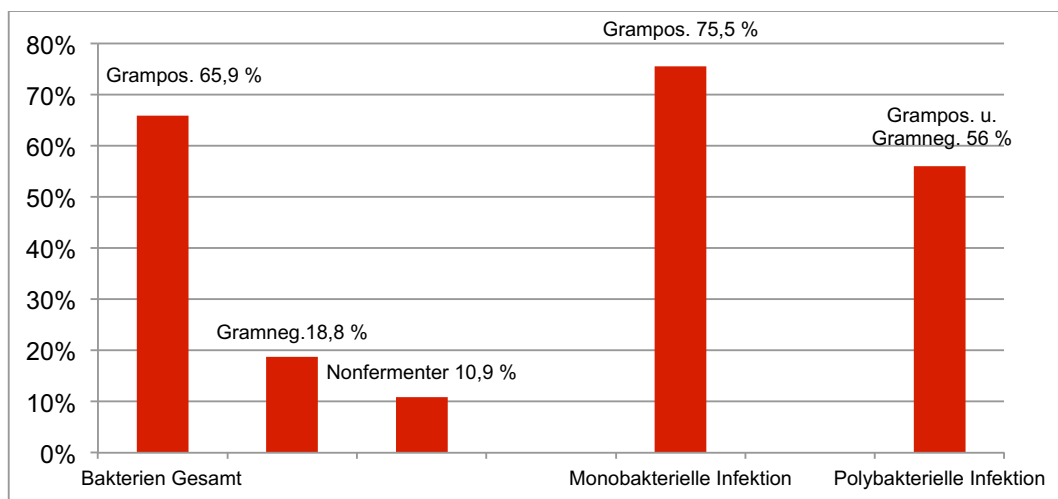


Abb. 3 **Diagramme: Keimbeseidlung gesamtes Patientenkollektiv und Mono- bzw. Polybakterielle Beseidlung**

Bei 64 (30,05%) Patienten konnten die Risikofaktoren, insbesondere das Fehlen von diesen, nicht vollständig eruiert werden. Daher, wurde es in der vorliegenden Arbeit nicht weiter untersucht.

4. 2 Kurze und lange Knochen

Anhand der o.g. Einteilung in kurze spongiöse Knochen und lange Röhrenknochen ergaben sich folgende Ergebnisse:

4. 2a Keimgruppe

Hinsichtlich des Keimspektrums wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den kurzen und langen Knochen festgestellt (Tab. 9).

Die grampositiven Kokken waren sowohl bei den kurzen Knochen (56,3%) als auch bei den langen Röhrenknochen (68,0%) am häufigsten, gefolgt von den gramnegativen Stäbchen mit 20,8% bei den kurzen und 18,4% bei den langen Knochen.

Der Chi-Quadrat-Test bestätigte mit $p = 0,195$, dass im untersuchten Patientenkollektiv kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden konnte.

	gram-positive Kokken	gram-negative Kokken	gram-positive Stäbchen	gram-negative Stäbchen	obligat anaerobe Bakterien	Non-fermenter	Gesamtsumme
kurzer Knochen	(27) 56,3%	(1) 2,1%	(0) 0,0%	(10) 20,8%	(4) 8,3%	(6) 12,5%	(48) 100,0%
langer Röhrenknochen	(155) 68,0%	(1) 0,45%	(1) 0,45%	(42) 18,4%	(5) 2,2%	(24) 10,5%	(228) 100,0%
Gesamtsumme	65,9%	0,7%	0,4%	18,8%	3,3%	10,9%	100,0%

Tabelle 9 **Kreuztabelle: Lokalisationsgruppe*Keimgruppe**

4. 2b Monomikrobielle vs. polymikrobielle Besiedlung

Hinsichtlich des Keimspektrums ergab sich keine Signifikanz bezüglich des Keimspektrums langer Röhrenknochen gegenüber kurzen spongiösen Knochen. Bei der Untersuchung zeigte sich, dass die Monobesiedlung bei kurzen Knochen mit 72,2% in etwa der Monobesiedlung bei langen Knochen mit 77,4% entspricht (Tab. 10). Der Chi-Quadrat-Test mit $p = 0,504$ bestätigte dies.

	Monobesiedlung	Polybesiedlung	Gesamtsumme
kurzer Knochen	(26) 72,2%	(10) 27,8%	(36) 100,0%
langer Röhrenknochen	(137) 77,4%	(40) 22,6%	(177) 100,0%
Gesamtsumme	76,5%	23,5%	100,0%

Tabelle 10 **Kreuztabelle: Lokalisationsgruppe*Mono- und Polybesiedlung**

Die folgende Tabelle 11 zeigt die unterschiedliche Zusammensetzung der Keimgruppen bei polymikrobieller Besiedlung, in der kurze mit langen Knochen gegenübergestellt sind. Mit 72,2% und 77,4% ist die Monobesiedlung am häufigsten, gefolgt von der Polybesiedlung mit dem Nachweis der Kombination von grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen (13,9% bzw. 13,0%).

Es zeigte sich bei der Verteilung der Keimgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied. Der Chi-Quadrat-Test ergab $p = 0,213$.

	Mono- besiedlung	Poly- besiedlung (gram- positiv)	Poly- besiedlung (gram- negativ)	Poly- besiedlung (gram- positive Kokken und gram- negative Stäbchen)	Poly- besiedlung (aerob und anaerob)	Gesamt- summe
kurzer Knochen	(26) 72,2%	(1) 2,8%	(0) 0,0%	(5) 13,9%	(4) 11,1%	(36) 100,0%
langer Röhren- knochen	(137) 77,4%	(11) 6,2%	(1) 0,6%	(23) 13,0%	(5) 2,8%	(177) 100,0%
Gesamt- summe	76,5%	5,6%	0,5%	13,15%	4,25%	100,0%

Tabelle 11 **Kreuztabelle: kurze vs. lange Knochen*Mono- und Polybesiedlung**

4. 3 Obere und Untere Extremität

4. 3a Keimgruppe

Bei der Untersuchung hinsichtlich der Keimgruppen wurde bei der

Gegenüberstellung der oberen und der unteren Extremität kein relevanter Unterschied festgestellt (Tab. 12).

Der Chi-Quadrat-Test ergab $p = 0,196$, d.h. nicht statistisch signifikant.

	gram-positive Kokken	gram-negative Kokken	gram-positive Stäbchen	gram-negative Stäbchen	obligat anaerobe Bakterien	Nonfer- menter	Gesamt- summe
obere Extremität	(37) 82,2%	(0) 0,0%	(0) 0,0%	(3) 6,7%	(1) 2,2%	(4) 8,9%	(45) 100,0%
untere Extremität	(145) 62,8%	(2) 0,9%	(1) 0,4%	(49) 21,2%	(8) 3,5%	(26) 11,3%	(231) 100,0%
Gesamt- summe	65,9%	0,7%	0,4%	18,8%	3,3%	10,9%	100,0%

Tabelle 12 **Kreuztabelle: obere vs. untere Extremität*Keimgruppe**

4. 3b Monomikrobielle vs. polymikrobielle Besiedlung

Einen signifikanten Unterschied konnten wir zwischen oberer und unterer Extremität feststellen (Tab. 13): Während an der oberen Extremität eine Monobesiedlung in 95,3% vorlag, fand sich an der unteren Extremität eine Monobesiedlung lediglich in 71,8%. Somit ist in unserem Kollektiv eine Mischinfektion an der unteren Extremität sechsmal häufiger als an der oberen (untere Extremität 28,2% vs. obere Extremität 4,7%). Dieses Ergebnis ist graphisch in dem Balkendiagramm Abbildung 4 dargestellt.

Der Chi-Quadrat-Test ergab $p = 0,001$.

Somit zeigte sich, dass bei mehr als jeder vierten posttraumatischen Osteomyelitis an der unteren Extremität mit einer polymikrobiellen Besiedlung zu rechnen ist (28,2%).

	Monobesiedlung	Polybesiedlung	Gesamtsumme
obere Extremität	(41) 95,3%	(2) 4,7%	(43) 100,0%
untere Extremität	(122) 71,8%	(50) 28,2%	(170) 100,0%
Gesamtsumme	76,5%	23,5%	100,0%

Tabelle 13 **Kreuztabelle: obere vs. untere Extremität*Mono- und Polybesiedlung**

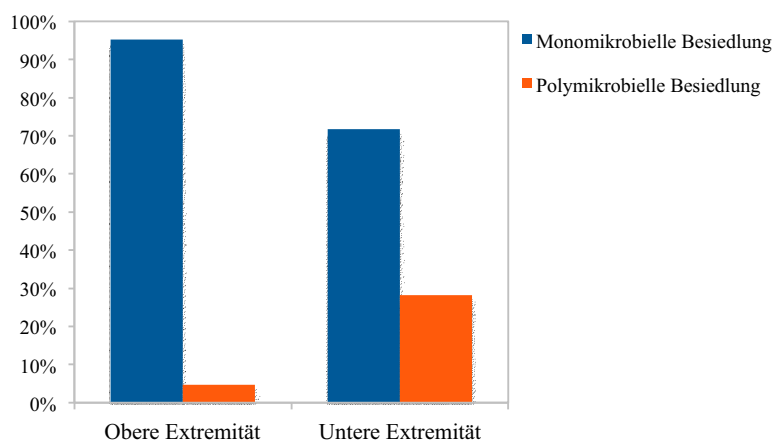


Abb. 4 Balkendiagramm: obere vs. untere Extremität* Mono- und Polybesiedlung

Die folgende Tabelle 14 zeigt die Aufschlüsselung der einzelnen Keimgruppen bei polymikrobiellem Befall. Der Chi-Quadrat-Test ergab den Wert $p = 0,026$, d.h., dass in unserem Kollektiv ein statistisch signifikanter Unterschied vorlag.

An der oberen Extremität sind Mischinfektionen selten (4,7%), an der unteren Extremität war die Polybesiedlung mit der Kombination aus grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen in Bezug auf das gesamte Patientengut mit 15,9% am häufigsten (Tab. 14).

	Mono- besiedlung	Poly- besiedlung (gram- positiv)	Poly- besiedlung (gram- negativ)	Poly- besiedlung (grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen)	Poly- besiedlung (aerob und anaerob)	Gesamt- summe
obere Extremität	(41) 95,3%	(0) 0,0%	(0) 0,0%	(1) 2,35%	(1) 2,35%	(43) 100,0%
untere Extremität	(122) 71,75%	(12) 7,05%	(1) 0,6%	(27) 15,9%	(8) 4,7%	(170) 100,0%
Gesamt- summe	76,5%	5,6%	0,5%	13,15%	4,25%	100,0%

Tabelle 14 Kreuztabelle: obere vs. untere Extremität* Mono- und Polybesiedlung

Lag eine Mischinfektion der unteren Extremität vor, zeigte in 56,25% der Fälle das Keimspektrum eine Kombination aus grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen (Tab. 15).

	Poly- besiedlung (grampositiv)	Poly- besiedlung (gramnegativ)	Polybesiedlung (grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen)	Poly- besiedlung (aerob und anaerob)	Gesamt- summe
untere Extremität	(12) 25%	(1) 2,08%	(27) 56,25%	(8) 16,67%	(48) 100,0%

Tabelle 15 Häufigkeiten untere Extremität: Polybesiedlung

Die Abbildung 5 stellt das Ergebnis der polymikrobiellen Besiedlung der unteren Extremität graphisch dar.

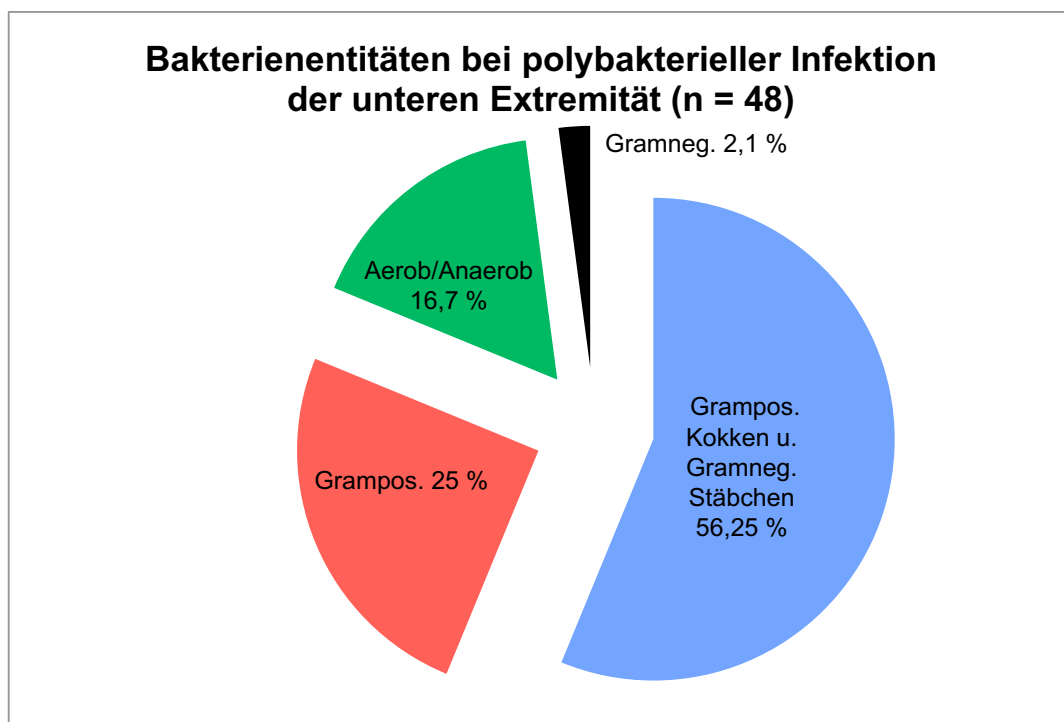


Abb. 5 Diagramm: Polybakterielle Besiedlung untere Extremität

4. 3c Odds Ratio und A-Posteriori-Verteilung

Die Odds Ratio für einen monobakteriellen Befund der oberen Extremität ist ~8. Das heißt, dass die Wahrscheinlichkeit einer monobakteriellen Besiedlung an der oberen Extremität 8-mal häufiger ist als an der unteren.

Der p-Wert im Fischer-Test ist 0,00516.

Da es sich um eine retrospektive Studie handelt und die Anzahl der Patienten innerhalb der einzelnen Gruppen nicht gleich groß ist, haben wir als Sensitivitätsanalyse die Konfidenzintervalle für die Odds Ratio mit verschiedenen Konfidenzniveaus ausgewertet.

Die Auswertung der verschiedenen Niveaus der Konfidenzintervalle ergab:

98% CI = [1,63-116,09]

95% CI = [1,94-71,17]

90% CI = [2,28-48,28]

85% CI = [2,54-38,16]

Die unteren Grenzen der Konfidenzintervalle waren größer 1, d.h. es gibt eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine monobakterielle Besiedlung an der oberen Extremität.

Dieser Zusammenhang wurde durch die stabile untere Grenze, die zudem größer 1 ist, bestätigt.

Die obere Grenze war instabil. Um auch hier eine stabile Grenze zu erhalten, muss ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden.

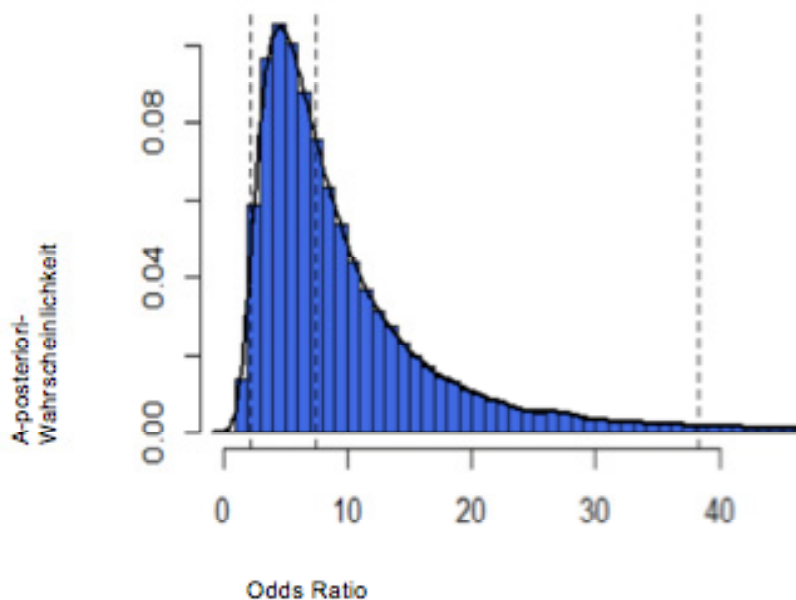


Abb. 6 **A-posteriori-Verteilung**

in Zusammenarbeit mit Dr. Pablo Verde vom Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS) der Uni Düsseldorf im Rahmen der vorliegenden Promotion angefertigt

Nach Bayes wurde die A-Posteriori-Verteilung der Odds Ratio berechnet, diese wird graphisch in Abbildung 6 dargestellt. Die vertikalen Linien bei 2,26 und 38,28 stehen für das 95%-Konfidenzintervall, die mittlere vertikale Linie zeigt den Median (7,45) an. Die breite Wahrscheinlichkeitsverteilung bestätigte, dass die Datengröße zu gering ist, dies führt zu einer nicht lokalisierten Kurve.

Die A-posteriori-Verteilung liegt rechts des Wertes 1. Die Richtung der Kurve und die Richtung des Peaks zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit einer monobakteriellen Besiedlung an der oberen Extremität an.

Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit, dass die Odds Ratio kleiner 1 ist, ist kleiner als 0,00001. Dies bestätigte, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit die monobakterielle Besiedlung an der oberen Extremität überwiegt.

5. Diskussion

Die hier präsentierte Fallstudie stellt den bisher größten Datensatz in der Erfassung des Keimspektrums bei gesicherter Diagnose einer Osteomyelitis in Bezug auf die Lokalisation dar.

Bei der Unterscheidung des Keimspektrums zwischen langen Röhren- und kurzen spongiosen Knochen konnte kein signifikanter Unterschied herausgefunden werden. Das Keimspektrum war in beiden Gruppen ähnlich wie auch die Häufigkeit im Hinblick auf die Differenzierung in mono- bzw. polymikrobiellen Befall.

Die Unterscheidung des Keimspektrums in obere und untere Extremität ergab dagegen ein signifikantes Ergebnis. An der oberen Extremität konnten wir mit 8-mal größerer Wahrscheinlichkeit eine Monobesiedlung nachweisen.

An der unteren Extremität ist eine Polybesiedlung mit 28,2% wesentlich häufiger als an der oberen mit 4,7%. Die häufigste Kombination war dabei die aus grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen.

Hieraus lässt sich schließen, dass bei jedem vierten Knocheninfekt an der unteren Extremität eine primäre kalkulierte Antibiose mit z.B. nur einem Cephalosporin nicht ausreicht.

Die Statistik bezüglich der oberen Extremität deutet sowohl bei der A-posteriori-Verteilung als auch bei der Auswertung der Konfidenzintervalle auf eine hohe Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Monobesiedlung hin. Beide statistischen Untersuchungen ergaben, dass die Ergebnisse richtungsweisend, aber das untersuchte Kollektiv letztlich zu klein ist.

Diese Ergebnisse führen somit zu folgenden Fragen:

1. Was sind die Ursachen für die häufigere polymikrobielle Besiedlung der unteren Extremität?

2. Muss die perioperative Antibiotikaphylaxe verändert werden? Derzeit gibt es eine S2k-Leitlinie für die Behandlung der Osteomyelitis, die sich allerdings bezüglich der kalkulierten antibiotischen Therapie nicht äußert (1). Es gibt Empfehlungen des Paul-Ehrlich-Instituts (27) und des Robert Koch-Instituts (25) für die perioperative Antibiotikaphylaxe sowie zur Prävention von postoperativen Infektionen im Operationsgebiet.
3. Wäre es sinnvoll, die antibiotische Therapie zu deeskalieren? Oder sollte man bei Infektionen der unteren Extremität ein gramnegativ wirksames knochengängiges Antibiotikum *zusätzlich* empfehlen?

ad 1:

Die entscheidende Frage ist, woher stammen die Bakterien, die eine Osteomyelitis auslösen?

Ein möglicher Ausgangspunkt ist die Haut des Menschen.

Die Haut ist generell von Mikroorganismen besiedelt. Diese physiologisch vorkommenden Mikroorganismen bilden die residente Hautflora (32). In verschiedenen Hautregionen weist sie eine unterschiedliche Zusammensetzung sowie Dichte auf: In trockenen Hautregionen ist die Keimdichte geringer als in Regionen, die mit ihrem feuchten Milieu einen besseren Nährboden für Keime schaffen (32).

Zu den Prädilektionsstellen mit höherer Keimbesiedlung gehören die Zehenzwischenräume, die Achselhöhle, die Leistenbeuge, die Genitalregion sowie die Gluteal- und Analfalte (32,33). Das feuchte Milieu begünstigt das Wachstum von gramnegativen Bakterien und Corynebakterien (32). Die trockene Haut der Extremitäten weist physiologisch eine geringe Anzahl an Keimen und verschiedenen Keimgruppen auf (32,33).

Bei intakter Haut stellen die Keime der residenten Hautflora kein Risiko für den Organismus dar (32). Doch bei offenen Frakturen oder auch operationsbedingt können diese Keime bis zum Knochen gelangen und dort eine Osteomyelitis auslösen (13).

An der unteren Extremität konnte häufiger eine polybakterielle Besiedlung als an der oberen Extremität nachweisen werden. Die Kombination aus grampositiven Kokken und gramnegativen Stäbchen war dabei am häufigsten.

Anhand der physiologischen Verteilung der residenten Hautflora lässt sich dieses Ergebnis nicht erklären, da die peripheren Abschnitte der Extremitäten - sowohl der oberen als auch der unteren, mit Ausnahme der Zehenzwischenräume - zu den trockenen Hautarealen zählen (32,33).

Daher stellt sich die Frage, ob die Haut an der unteren Extremität möglicherweise häufiger mit gramnegativen Keimen der Stuhlflora und des Urogenitalsystems kontaminiert ist.

Dies könnte durch die Vermutung, dass Hautschuppen oder Haare von der Genital- und Analregion nach distal verschleppt werden, erklärbar sein. Über diese Annahme gibt es bislang noch keine Nachweise.

Eine andere Annahme ist die unterschiedliche Körperhygiene beim Duschen mit folgender Überlegung: Wird wohlmöglich dabei der oberen Extremität eine größere Aufmerksamkeit zuteil als der unteren? Oder werden die Keime des Urogenital- und Gastrointestinal-Systems beim Duschen herabgespült und besiedeln somit auch die distalen Abschnitte der unteren Extremität? Beiden Fragestellungen könnte nachgegangen werden, indem man einen Abstrich bei gesunden Probanden nach dem Duschen an der unteren und im Vergleich an der oberen Extremität durchführen würde.

Eine mögliche weitere Ursache könnte darin liegen, dass die Nähe zu den Füßen eine Rolle spielt. Die Schweißbildung, welche möglicherweise durch das Schuhwerk verstärkt wird und ein feuchtes Milieu schafft, begünstigt das Wachstum von Bakterien (32). Dies ist eine weitere mögliche Erklärung dafür, dass die Haut der unteren Extremität eventuell eine größere Dichte an Bakterien aufweist.

ad 2:

In der Unfallchirurgie ist eine **perioperative Antibiotikaphylaxe** nach den Richtlinien des PEI (27) und des RKI (25) bei allen Eingriffen mit Einbringung von Osteosynthesematerial indiziert. Meist ist eine Einmalgabe als sogenannte „single shot“-Antibiose ausreichend (11,27,31). Bei Operationen, die länger als 3 bis 4 Stunden dauern, sollte in Abhängigkeit von der Halbwertszeit gegebenenfalls eine zweite Dosis appliziert werden (11,27,31). Das PEI empfiehlt auf Grund der Häufigkeit von Wundinfektionen, welche durch Staphylokokken ausgelöst werden, eine perioperative Antibiotikaphylaxe mit Cephalosporinen der Gruppe 1 oder 2, Aminopenicillin mit Betalactamaseinhibitoren oder alternativ Clindamycin

gegebenenfalls in Kombination mit einem Aminoglycosid (27). Das RKI bestätigt diese Empfehlung (25).

Brodts und Stille befürworten ebenfalls bei Operationen am Knochen - insbesondere bei Implantation von Metallen - eine Prophylaxe mit Cefazolin oder Cefuroxim (30). Frank und Daschner bestätigen in ihrem Werk „Antibiotika am Krankenbett“ die Wahl für ein Cephalosporin der 2. Generation (31).

Die Prophylaxe richtet sich nach dem zu erwartenden Erregerspektrum und den Risikofaktoren, welche der Patient mitbringt.

In der Literatur sind die Staphylokokken bei Infektionen von Fremdkörpern, wie Osteosynthesematerialien in der Unfallchirurgie am häufigsten (8,30), dieses Ergebnis konnten wir in unserem Patientenkollektiv (Staphylokokken-Nachweis in 66,9%) bestätigen. Bislang wurde in der Literatur noch nicht die Unterscheidung bezüglich der Lokalisation untersucht.

Aufgrund der gewonnenen Erkenntnisse scheint es sinnvoll, an der unteren Extremität zusätzlich zu den grampositiven Kokken die gramnegativen Stäbchen antibiotisch abzudecken. Hier würden sich als perioperative Antibiotikaprophylaxe ebenfalls die Cephalosporine der 2. Generation anbieten. Diese decken beide Gruppen ab, haben allerdings eine Enterokokkenlücke (30,31)

Argumente, welche weiterhin für den Einsatz von z.B. Cefuroxim sprechen, sind der ausreichende Gewebespiegel im Knochen und die gute Verträglichkeit (4).

Cephalosporine der 2. Generation - wie auch andere Antibiotika zur perioperativen Prophylaxe - sollten mit Narkosebeginn bzw. mindestens 30 Minuten vor Schnitt appliziert werden (8,10,11,26,27,30). Es ist zu beachten, dass die OP-Dauer die doppelte Halbwertszeit des Antibiotikums nicht überschreitet, in diesem Fall muss die Gabe wiederholt werden (6). Bei Operationen an den Extremitäten mit Blutsperre sollte die Gabe 10 Minuten vor Anlage der Blutsperre und eine zweite nach Wiedereröffnung der Sperre erfolgen (26,27,30), bei Blutleere sollte die zweite Gabe nach Beendigung der Operation erfolgen (6,27).

Als perioperative Antibiotikaprophylaxe sollten keine Reservesubstanzen gewählt werden. Als Begründung ist die Notwendigkeit einer eventuell erforderlichen Eskalation der antibiotischen Therapie bei dem Vorliegen einer gesicherten Infektion zu nennen (30).

Eine Weiterführung einer antibiotischen Therapie postoperativ ist vom intraoperativen Lokalbefund (8) sowie - nach den unseren Erkenntnissen - von der Lokalisation bezüglich oberer und unterer Extremität abhängig.

ad 3:

Die **antibiotische Therapie der Osteomyelitis** ist insofern kompliziert, dass eine ausreichende Knochengängigkeit sowie die Sensibilität des Erregers auf das Antibiotikum Voraussetzungen sind.

Als knochengängige Antibiotika sind z.B. folgende beschrieben: Vancomycin, Cephalosporine der Gruppe 1 (z.B. Cefazolin), der Gruppe 2 (z.B. Cefuroxim und Cefotiam), der Gruppe 3 (z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon und Ceftazidim), Oxazillin, Fosfomycin, Rifampicin, Clindamycin (30).

Die additive antibiotische Therapie in Kombination zum chirurgischen Débridement nach Behrendt und Josten ist in Tabelle 16 dargestellt (14).

	i.v.	oral
Staphylokokken oxacillinsensitiv	Flucloxacillin alternativ Cefuroxim	Clindamycin alternativ Cotrimoxazol
methicillinresistent	Vancomycin + Rifampicin alternativ Daptomycin	Cotrimoxazol + Rifampicin alternativ Linezolid
Streptokokken	Pencillin G alternativ Cefotaxim	Clindamycin alternativ Amoxicillin
Enterobakterien	Ciprofloxacin alternativ Cephalosporine (3.)	Ciprofloxacin alternativ Cotrimoxazol
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidim + Ciprofloxacin alternativ Meropenem	Ciprofloxacin
Mischinfektionen	Levofloxacin (+ Rifampicin) alternativ Amoxicillin + Clavulansäure	Levofloxacin (+ Rifampicin) alternativ Amoxicillin + Clavulansäure
Anaerobier	Clindamycin (+ Metronidazol) alternativ Amoxicillin	Clindamycin (+ Metronidazol) alternativ Amoxicillin

Tabelle 16 **Keime und antibiotische Behandlung bei Osteomyelitis nach Behrendt und Josten (14)**

Ketterl und Wittwer (4) haben in ihrer prospektiven Untersuchung von 725 Patienten nachgewiesen, dass Cefuroxim sowohl im kortikalen als auch im spongiosen Bereich des Knochens in ausreichender Konzentration nachzuweisen ist. Dabei liegt die Konzentration deutlich über der minimalen Hemmkonzentration

für die meisten Erreger (4). Die antibiotische Therapie sehen sie auch nur in Verbindung mit einem großzügigem Débridement sowie einer guten Vaskularisation des infizierten Gebietes als sinnvoll an. Des Weiteren weisen sie auf die gute Verträglichkeit von Cefuroxim hin (4).

Die Kollegen Heitzmann, Battisti et al empfehlen nach Literaturrecherche in PubMed, BVS-LILACS und Cochrane Library bei Frakturen mit niedriger Kontamination eine systemische antibiotische Therapie mit Cephalosporinen und bei Frakturen mit größerer Kontamination bei Hochrasanztraumata die Kombination von Cephalosporinen und Aminoglycosiden (17).

Mit der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass an der oberen Extremität häufig (in 95,3%) eine monomikrobielle Besiedlung vorliegt. Somit sollte an der oberen Extremität eine kalkulierte Therapie mit einem Antibiotikum durchgeführt werden.

Häufigste Keimgruppe der oberen Extremität sind mit 82,2% die grampositiven Kokken, zweithäufigste Keimgruppe mit 6,7% sind die gramnegativen Stäbchen. Damit empfiehlt sich an der oberen Extremität die Wahl eines Cephalosporin der 1. Generation (z.B. Cefazolin) mit guter antibiotischer Wirkung gegen grampositive Kokken (30). Als Alternative sind die Cephalosporine der 2. Generation (z.B. Cefuroxim, Cefotiam) zu nennen. Diese verfügen über ein erweitertes Spektrum: Sie wirken gegen grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen und sind zusätzlich Betalactamase stabil. Allerdings sind alle Cephalosporine unwirksam gegenüber Enterokokken (30,31).

Als weitere Alternative käme Clindamycin mit seiner sehr guten Penetration des Knochens in Frage. Clindamycin ist gut wirksam gegen grampositive Kokken (ausgenommen Enterokokken) und Anaerobier (30,31). Es gilt allerdings auf Grund seiner möglichen erheblichen, insbesondere gastroenterologischen Nebenwirkungen als Reserveantibiotikum (30).

An der unteren Extremität ist die Auswahl einer kalkulierten Antibiotikatherapie komplexer, hier ist eine polymikrobielle Infektion sechsmal häufiger als an der oberen Extremität. Dabei sind die grampositiven Kokken, wie auch an der oberen Extremität, die größte Gruppe, gefolgt von den gramnegativen Stäbchen. Bis zur Validierung des Keimspektrums durch Gewebeproben und den Beginn einer gezielten Antibiotikatherapie wäre an der unteren Extremität somit eine Eskalation

der kalkulierten Antibiose durch Antibiotika-Kombinationen gegen grampositive Kokken und gramnegative Stäbchen zu empfehlen (30,31).

Cephalosporine der 3. Generation verfügen im Vergleich zur 2. Generation über eine erweiterte Wirksamkeit bei gramnegativen Stäbchen, decken allerdings die grampositiven Kokken nur unzureichend ab, insbesondere die Staphylokokken werden nicht erfasst (30).

Bei Frakturen an der unteren Extremität bietet sich eine Kombination von einem 3. Generation-Cephalosporin (z.B. Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) in Kombination mit Vancomycin, alternativ Clindamycin an.

Vancomycin ist mäßig knochengängig, hat allerdings eine sehr gute bakterizide Wirksamkeit gegen grampositive Kokken und grampositive Anaerobier.

Vancomycin weist wie auch die Cephalosporine der 2. Generation eine Enterokokkenlücke auf (30).

Clindamycin ist gut knochengängig. Es wirkt bakteriostatisch oder bakterizid - je nach Konzentration am Wirkungsort - gegen grampositive Kokken (30,31).

Enterokokken sowie 15-20% aller Staphylokokken-Stämme sind allerdings resistent gegenüber Clindamycin (30).

Innerhalb der 3. Generation der Cephalosporine werden zwei Gruppen unterschieden: Die Gruppe 3a mit den i.v.-Antibiotika Cefotaxim und Ceftriaxon und die Gruppe 3b mit dem i.v.-Antibiotikum Ceftazidim, welches zusätzlich gegen *Pseudomonas aeruginosa* wirkt (31).

Um die Enterokokkenlücke zu erfassen, kämen als Alternative die Carbapeneme (z.B. Meropenem) oder die Acylaminopenicilline mit Betalactamase-Inhibitor (wie Piperacillin + Tazobactam) in Frage. Diese sollten allerdings nur bei schweren septischen Infektionen als kalkulierte antibiotische Therapie eingesetzt werden (30,31).

Um gezielt zu behandeln und um einer Resistenzentwicklung entgegen zu wirken, sollte bei Eintreffen des mikrobiologischen Nachweises des Bakteriums inklusiv Resistogramm die Antibiose angepasst und wenn möglich deeskaliert werden.

Zurzeit verfolgt, auf Grund der fehlenden therapeutischen Richtlinien bezüglich der kalkulierten antibiotischen Therapie für die posttraumatische Osteomyelitis, jede Klinik ein eigenes Behandlungskonzept. Ein Zusammenbringen der Daten aus mehreren Kliniken, z.B. anhand eines Osteomyelitis-Registers, würde zu einem

sehr großen Patientenkollektiv führen und könnte somit auch die statistische Auswertung und die möglichen therapeutischen Konsequenzen konkretisieren und erweitern.

Mit der Einführung eines Osteomyelitis-Registers könnte, wie auch beim Trauma-Register (34), das Qualitätsmanagement der einzelnen Kliniken erweitert werden. Jede teilnehmende Klinik könnte ihren Behandlungserfolg einsehen und mit anderen Kliniken vergleichen. Weiterhin würde das Register zu einer größeren Transparenz führen, da die einzelnen Kliniken die Zahl der Osteomyelitisfälle und deren Keimnachweis offenlegen.

Dabei sollten die Lokalisation der Fraktur, die perioperative Antibiose, die kalkulierte postoperative Antibiotikatherapie, der mikrobiologische Befund einschließlich Resistogramm, die Notwendigkeit der Anpassung des Antibiotikums und der Erfolg der Therapie erfasst werden.

Durch die Zusammenführung der Daten in einem Osteomyelitis-Register könnte eine einheitliche evidenzbasierte Therapie festgelegt und somit Empfehlungen für die Behandlung der postoperativen Osteomyelitis formuliert werden.

6. Schlussfolgerung

Zurzeit gibt es, obwohl die Osteomyelitis ein sehr wichtiges und mit 1-5% bei Osteosynthese von geschlossenen bzw. in bis zu 50% bei offenen Frakturen häufiges Krankheitsbild der Unfallchirurgie und Orthopädie ist, keinen Goldstandard der frühzeitigen kalkulierten antibiotischen Therapie.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, mit Auswertung von 213 Patientenakten einen Zusammenhang zwischen der Lokalisation und dem Erregerspektrum herauszufinden:

Bei der Differenzierung in kurze spongiöse und lange Röhrenknochen konnte kein signifikanter Unterschied im Erregerspektrum nachgewiesen werden.

In Bezug auf die Unterscheidung in obere und untere Extremität konnten wir signifikant ($p = 0,0026$) nachweisen, dass eine polymikrobielle Besiedlung der unteren Extremität mit 28,2% wesentlich häufiger ist als an der oberen Extremität mit 4,7%. Hierbei tritt als häufigste Kombination die Besiedlung von grampositiven Kokken zusammen mit gramnegativen Stäbchen auf.

Aus diesem Ergebnis lässt sich schließen, dass die derzeit bei intraoperativem Verdacht einer Osteomyelitis begonnene antibiotische Therapie an der unteren Extremität mit nur einem Antibiotikum, z.B. einem Cephalosporin der 2. Generation nicht ausreicht. Da bei dieser Therapie die gramnegativen Stäbchen nicht immer ausreichend erfasst werden, wäre eine Eskalation der kalkulierten antibiotischen Therapie bei Osteomyelitiden der unteren Extremität sinnvoll. Als Kombination käme ein Cephalosporin der 3. Generation mit Vancomycin oder alternativ Clindamycin in Frage. Die Cephalosporine der 3. Generation haben gegenüber denen der 2. Generation eine stärkere antibiotische Wirksamkeit gegen gramnegative Stäbchen mit Einbußen im grampositiven Bereich. Vancomycin ist gegenüber Clindamycin zwar nur mäßig knochengängig, wird aber auf Grund der sehr guten bakteriziden Wirksamkeit gegen grampositive Kokken und grampositive Anaerobier sowie nicht so gravierenden Nebenwirkungen Clindamycin vorgezogen. Clindamycin ist gut knochengängig und wirkt je nach Konzentration am Wirkungsort bakterizid oder bakteriostatisch, kann allerdings erhebliche gastrointestinale Nebenwirkungen auslösen.

An der oberen Extremität bieten sich die Cephalosporine der 1. Generation an. Die häufigste Keimgruppe stellen die grampositiven Kokken dar, die durch diese Antibiotikawahl sehr gut erfasst werden. Alternativ kommen Cephalosporine der 2. Generation oder Clindamycin in Frage.

Bei Bakteriennachweis inklusive Resistogramm gilt es, die kalkulierte Antibiose schnellstmöglich gezielt anzupassen und wenn möglich zu deeskalieren, um einer möglichen Resistenzentwicklung vorzubeugen.

Die vorliegende Arbeit weist folgendes Problem auf:

- das Patientenkollektiv ist inhomogen, dies führt zu ungleichgroßen Gruppen und somit kann lediglich eine Richtung in Bezug auf eine Therapie der Osteomyelitis angezeigt werden. Um die Ergebnisse zu erweitern und weiter zu konkretisieren, werden weitere statistische Untersuchungen mit einer noch größeren Patientenzahl benötigt. Dabei könnte zum Beispiel die Einführung eines Osteomyelitis-Registers weiterhelfen mit dem Ziel, Standards für die Behandlung der posttraumatischen Osteomyelitis in den Fachbereichen Unfallchirurgie und Orthopädie zu formulieren.

Als Vorschlag bietet sich die Einführung eines Osteomyelitis-Registers an, um eine bessere Vergleichbarkeit der verschiedenen Therapieverfahren und deren

Erfolgsquote zu erzielen. Dieses Register könnte nach dem Vorbild des Trauma-Registers der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (34) eingeführt werden.

Wie auch im Trauma-Register könnte die Erfassung der Daten anonymisiert erfolgen. Die validen Daten sollten regelmäßig statistisch ausgewertet werden, um die Behandlungskonzepte weiter zu optimieren. Zudem sollten auch Alternativen wie u.a. die Gentechnologie mit Bakteriophagen nicht außer acht gelassen werden, da diese als additive Therapie einen möglichen Ansatz zur Therapie bakterieller Infektionen und somit auch der Osteomyelitis darstellen könnten (35).

7. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Tiemann A et al.: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie e.V. (DGU): Akute und chronische exogene Osteomyelitis langer Röhrenknochen des Erwachsenen: 2017
2. Heppert V, Glatzel U, Wentzensen A: Postoperative und bakterielle Osteitis. Der Orthopäde 2004; 33: 316-326
3. Horch RE, Taeger CD, Steinau HU, Kneser U, Schnürer S: Osteomyelitis – Behandlungskonzepte aus Sicht der plastischen Chirurgie. Der Chirurg 2013; 84: 962-969
4. Ketterl R, Wittwer W: Einsatzmöglichkeiten des Basiscephalosporins Cefuroxim in der Knochenchirurgie – Gewebespiegel, Wirksamkeit und Verträglichkeit: European Journal for the Clinical Study and Treatment of Infections 1993; Vol.21, Suppl.1: 21-27
5. Schmelz A, Kinzl L, Einsiedel T: Ostitis. Infektion des Bewegungsapparates. Unfallchirurg 2007; 110: 1039-58
6. Seifert J, Gumbel D, Kramer A, Ekkernkamp A: Wundinfektion - Infektionsprävention in der Unfallchirurgie und Orthopädie. Krankenh.hyg. up2date 2017; 12(02): 127-140
7. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A: Complication management of infected osteosynthesis: therapy algorithm for peri-implant infections. Chirurg 2015; 86: 925-934
8. Lew PD, Waldvogel FA: Osteomyelitis. The Lancet 2004; 364: 369-379
9. Walter G, Kemmerer M, Kappler C, Hoffmann R: Behandlungsalgorithmen der chronischen Osteomyelitis. Deutsches Ärzteblatt 2012; Heft 14: 257-264
10. Lew PD, Waldvogel FA: Osteomyelitis. The New England Journal of Medicine 1997; 36 (14): 999-1007
11. Kleber C, Trampuz A: Antibiotikaphylaxe in der Orthopädie und Unfallchirurgie - was, wann und wie lange applizieren? Thieme 2014; 30: 8-10
12. Suttrop N et al.: Infektionskrankheiten: Georg Thieme Verlag 2004; 436
13. Zimmerli W, Flückiger U: Verlaufsformen und Mikrobiologie der bakteriellen Osteomyelitis. Der Orthopäde 2004; 33: 267-272
14. Behrendt D, Josten C: Osteomyelitis im Erwachsenenalter – mit Berücksichtigung der Weichteilproblematik: Der Chirurg 2014; 85: 261-272

15. Tiemann AH, Krenn V et al.: Infectious bone diseases. Der Pathologe 2011; 32(3): 200-209
16. Schmidt HGK, Diefenbeck M, Krenn V, Abitzsch D, Militz M, Tiemann AH, Haustedt N, Gückel P, Bühler M, Gerlach UJ: Klassifikation der Osteomyelitis und Osteitis. Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 2014; 152: 334-342
17. Heitzmann LG, Battisti R, Rodrigues AF, Lestingi JV, Cavazzana C, Queiroz RD: Postoperative Chronic Osteomyelitis in the Long Bones - Current Knowledge and Management of the Problem. Rev Bras Ortop (Sao Paulo). 2019 Dec; 54(6): 627-635
18. Schmidt HGK, et al.: Zur Definition der Diagnose Osteomyelitis – Osteomyelitis-Diagnose-Score (ODS). Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie 2011; 149(4): 449-460
19. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U: Kurzlehrbuch Chirurgie. GeorgThieme Verlag 2010; 690-696
20. Grünewald T, Ruf BR: Muskuloskelettale Infektionen im Zeitalter multiresistenter Erreger. Der Unfallchirurg 2012; 115: 503-510
21. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A: The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms: J Clin Microbiol 1999; 37(6): 1771-1776
22. Stewart PS, Costerton WJ: Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. The Lancet 2001; 358: 135-138
23. Ulfing N: Bewegungsapparat: Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Anatomie des Bewegungsapparates und Systematik der Leitungsbahnen. Karger 2002; 19-21.
24. Fresenius S: Physiotherapie in der Traumatologie/Chirurgie. Thieme 2010; 78.
25. Robert Koch-Institut: Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Bundesgesundheitsblatt 2007; 50: 377-393
26. Interdisziplinärer Experten-Konsens, Arbeitskreis „Krankenhaus- und Praxishygiene“ der AWMF: Perioperative Antibiotikaphylaxe. Hygiene & Medizin 2012; 37 [3]: 88-91

27. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V.: Perioperative Antibiotika-Prophylaxe. Empfehlungen einer Expertenkommission. Chemotherapie-Journal 2010; 19: 70-84
28. Tiemann AH, Schmidt HGK, Braunschweig R, Hofmann GO: Strategies for the analysis of osteitic bone defects at the diaphysis of long bones. Strategies in Trauma and Limb Reconstruction 2009; 4(1): 13-18
29. Cierny G, Mader JT, Pennick JJ: A clinical staging system for adult osteomyelitis. Contemporary Orthopaedics 1985; 10: 17-37
30. Brodt HR, Stille W: Antibiotikatherapie – Klinik und Praxis der antiinfektiösen Behandlung: Schattauer 2013; 32-100, 189-193, 471-480, 503-509, 524-527
31. Frank U, Daschner F: Antibiotika am Krankenbett: Springer (2013); 43-132, 167-170, 243-257
32. Roth RR, James WD: Microbiology of the skin: resident flora, ecology, infection. J Am Acad Dermatol. 1989; 20(3): 367-390
33. Hadaway LC: Skin flora and infection. J Infus Nurs. 2003; 26(1): 44-48
34. TraumaRegister DGU®; AUC – Akademie der Unfallchirurgie GmbH; Vertretungsberechtigter Geschäftsführer: Markus Blätzing
35. Vogt D, Sperling S, Tkhilaishvili T, Trampuz A, Pirnay JP, Willy C: „Beyond antibiotic therapy“ – Zukünftige antibiotische Strategien – Update 2017. Der Unfallchirurg 2017; 120: 573-584

8. Anhang

Definition der Keimgruppen:

<u>1 = grampositive Kokken</u> Staph. aureus Staph. epidermidis Staph. saprophyticus Strept. agalactiae (Gr.B) Strept. pyogenes (Gr.A) Enterokokkus (Gr.D) Strept. viridans Strept. pneumoniae Pediokokkus Peptostreptokokkus Staph. lugdunensis Staph. caprae	<u>2 = gramnegative Kokken</u> Meningokokken Gonokokken Moraxella catarrhalis Alcaligenes
<u>3 = grampositive Stäbchen</u> Listerien Bacillus Actinomyceten Nocardien Corynebakterien Tropheryma whippellii	<u>4 = gramnegative Stäbchen</u> Vibrionen Propionibakterium Bartonella Escherichia coli Proteus Klebsiella Serratia Enterobacter cloacae Hämophilus Pasteruella Legionella Brucella Citrobacter
<u>5 = obligat anaerobe Bakterien</u> Bacteroides vulgatus/fragilis Clostridium Lactobacillus	<u>6 = Nonfermenter</u> Pseudomonas aeruginosa Akinetobacter Burkholderia cepacia Stenotrophomonas maltophilia
<u>7 = obligat intrazelluläre Bakterien</u> Chlamydien Coxiella burnetti Ehrlichia Rickettsia	<u>8 = zellwandlose Bakterien</u> Mycoplasmen Ureaplasmen

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung der Doktorarbeit unterstützt haben.

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf - Direktor der Klinik für Unfall- und Handchirurgie der Uniklinik Düsseldorf - für die Möglichkeit, die Dissertation unter seiner Leitung durchzuführen, bedanken.

Ein großes Dankeschön an Herrn Dr. med. Armin Scholz - Chefarzt der Klinik für Unfall-, Hand-, Fuß- und orthopädische Chirurgie des Hermann-Josef-Krankenhaus Erkelenz - für die Überlassung des Themas sowie die zahlreichen Anregungen, ständige Betreuung und Hilfe bei der Korrektur der Niederschrift.

Herrn Prof. Dr. med. Sebastian Gehrmann - Chefarzt der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des katholischen Karl-Leisner-Klinikum Kleve - danke ich die für die kritische Durchsicht der Endfassung dieser Arbeit und für die Begleitung bei der statistischen Bewertung der Ergebnisse im Koordinierungszentrum für klinische Studien der Universität Düsseldorf.

Hilfe und Anregungen bei der Auswertung der statistischen Daten habe ich im Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Uni Düsseldorf erhalten. Hierfür danke ich Herrn Privatdozent Dr. rer. nat. Pablo Verde und Herrn Andreas Vogt.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Martin Glombitza - Leitender Arzt der septischen Chirurgie der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Duisburg - für die Einsicht in die Akten sowie die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes.

Ein weiteres Dankeschön gilt Herrn Privatdozent Dr. med. Bernhard Zöllner - ärztlicher Leiter des Bioscientia Instituts für Medizinische Diagnostik in Moers - für die mikrobiologischen Befunde und die fachliche Beratung.

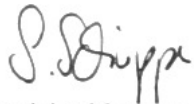
Ein großes Dankeschön gilt auch meinen Eltern und meinen Freunden für die verständnis- und liebevolle Begleitung während der Erarbeitung meiner Dissertation.

Danke!

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation mit dem Titel *Erreger der posttraumatischen Osteomyelitis unter besonderer Berücksichtigung der Frakturlokalisation* selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

01. Oktober 2020



Sophia Kathrin Schwippe