

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Bedeutung des okkulten *Low-grade* Infektes für die aseptische
Revisionsendoprothetik des Hüftgelenks –
eine monozentrische retrospektive Analyse

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wiebke Christina Mooij

aus Xanten, NRW

Datum der Promotion: 03.12.2021

Meinen Eltern.

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht bei:
The Bone & Joint Journal.

Hipfl, C., Mooij, W., Perka, C., Hardt, S., Wassilew, G. „Unexpected low-grade infections in revision hip arthroplasty for aseptic loosening. A single-institution experience of 274 hips“, *The Bone & Joint Journal*, BJJ,-2020-2002 (Pubikation eingereicht).

Berlin, Juni 2021

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	V
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS	IX
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	X
ABSTRACT	XII
DEUTSCHE FASSUNG	XII
ENGLISH VERSION	XIII
1. EINLEITUNG	1
1.1 DIE HÜFT-TOTALENDOPROTHESE (H-TEP) UND IHRE GESELLSCHAFTLICHE BEDEUTUNG	1
1.2 INDIKATIONEN FÜR WECHSELOPERATIONEN	2
1.2.1 <i>Periprothetische Infektion/ septische Lockerung</i>	3
1.2.2 <i>Aseptische Revisionsursachen</i>	10
1.3 DER OKKULTE <i>LOW-GRADE</i> INFEKT.....	12
2. ZIELSETZUNG	14
3. METHODIK	15
3.1 ETHIKVOTUM	15
3.2 DATENERHEBUNG UND PATIENTENKOLLEKTIV	15
3.3 EIN- BZW. AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
3.4 PRÄOPERATIVE KRITERIEN ZUR INDIKATIONS- UND DIAGNOSESTELLUNG.....	17
3.5 INTRAOPERATIVE KRITERIEN ZUR DIAGNOSESTELLUNG	19
3.6 POSITIVE PROBEN UND THERAPEUTISCHE KONSEQUENZEN.....	19
3.7 STATISTISCHE ANALYSE	20
4. ERGEBNISSE	21
4.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA DER GESAMTSTICHPROBE.....	21
4.1.1 <i>Revisionsindikationen in der Gesamtstichprobe</i>	22
4.1.2 <i>Intraoperative Diagnostik und Low-grade Infektionen in der Gesamtstichprobe</i>	23
4.1.3 <i>Outcome – Re-Revisionen in der Gesamtstichprobe</i>	25
4.2 ERSTREVISIONEN VS. MULTIPLE REVISIONEN	26
4.2.1 <i>Patientencharakteristika der Gruppen Erstrevisionen vs. Multiple Revisionen</i>	26
4.2.2 <i>Intraoperative Diagnostik und Low-grade Infektionen im Gruppenvergleich</i>	27
4.2.3 <i>Outcome – Re-Revisionen im Gruppenvergleich</i>	28
4.3 <i>LOW-GRADE</i> INFEKTION VS. ASEPTISCHE REVISION.....	30
4.3.1 <i>Patientencharakteristika der Gruppen Low-grade Infektion vs. aseptische Revision</i>	30
4.3.2 <i>Outcome – Re-Revisionen im Gruppenvergleich</i>	31
4.4 <i>LOW-GRADE</i> INFEKTIONEN <i>MSIS</i> POSITIV VS. <i>MSIS</i> NEGATIV	34
4.4.1 <i>Patientencharakteristika der Gruppen Low-grade Infektionen MSIS pos. vs. MSIS neg.</i>	34
4.4.2 <i>Outcome – Re-Revisionen im Gruppenvergleich</i>	36
4.5 DIE HÄUFIGKEIT DES OKKULTEN <i>LOW-GRADE</i> INFEKTS	37
4.6 ERGÄNZENDE TABELLEN	39
5. DISKUSSION	47
5.1 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND MÖGLICHE RISIKOFAKTOREN DER <i>LOW-GRADE</i> INFEKTION.....	47

5.2 UNERWARTETE <i>LOW-GRADE</i> INFEKTIONEN BZW. UNERWARTETE POSITIVE PROBEN	50
5.3 POSTOPERATIVES OUTCOME UND DER EINFLUSS DER ANTIINFEKTIVEN THERAPIE	52
5.4 LIMITATIONEN DER ARBEIT	53
6. SCHLUSSFOLGERUNG	55
7. LITERATUR	57
8. ANHANG	61
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	62
ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN.....	63
CURRICULUM VITAE	64
DANKSAGUNG	65

Abkürzungsverzeichnis

a.e.	am ehesten
aPTT	aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
BB	Blutbild
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CSMC	<i>Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie</i>
CT	Computertomographie
EBJIS	<i>European Bone and Joint Infection Society</i>
E. coli	Escherichia coli
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
et al.	<i>et alii</i> (lat.) / und andere
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
ggf.	gegebenenfalls
GP	Gleitpaarung
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
inkl.	inklusive
INR	International Normalized Ratio
max.	Maximum
mean	Mittelwert/arithmetisches Mittel
min.	Minimum
Mo.	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
MSIS	<i>Musculoskeletal Infection Society</i>
n	Anzahl
neg.	negativ
NJR	<i>National Joint Registry</i>
OECD	<i>Organization for Economic Co-operation and Development</i>
p	p-Wert (statistisch)
P.	Propionibacterium
PCR	<i>Polymerase Chain Reaktion</i> (engl.) / Polymerase-Kettenreaktion
PE	Polyethylen
PI	Primärimplantation
PJI	Prosthetic Joint Infection
PMN	Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
pos.	positiv
PPI	Periprothetische Infektion
RKI	<i>Robert Koch-Institut</i>
SD	<i>Standard Deviation</i> (engl.) / Standardabweichung
SHAR	<i>Swedish Hip Arthroplasty Register</i>
s.o.	siehe oben
Spp.	Spezies

Staph.	Staphylococcus
s.u.	siehe unten
TEP	Totalendoprothese
THR	<i>Total Hip Replacement</i> (engl.)
TSH	Thyreidea stimulierendes Hormon
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
vs.	versus
WHO	<i>World Health Organization</i>
z.B.	zum Beispiel

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

- | | | |
|-----|---|-------|
| 1.1 | Die histopathologische Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran (Abb. aus Krenn und Morawietz et al. (2011)): (a) Typ I, (b) Typ II, (c) Typ III, (d) Typ IV. | S. 7 |
| 3.1 | Flussdiagramm zur Stichprobenselektion. | S. 15 |
| 3.2 | Algorithmus der präoperativen Diagnostik. | S. 17 |
| 4.1 | Häufigkeiten der aseptischen Revisionsindikationen (in %). | S. 21 |
| 4.2 | Häufigkeiten der durchgeführten Revisionseingriffe (in %). | S. 22 |
| 4.3 | Überlebensanalyse: Standzeiten der primär- und multipel revidierten Hüften im Vergleich. | S. 26 |
| 4.4 | Überlebensanalyse: Standzeiten der primär- und multipel revidierten Fälle bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019). | S. 28 |
| 4.5 | Überlebensanalyse: Standzeiten der postoperativ antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fälle im Vergleich. | S. 29 |
| 4.6 | Überlebensanalyse: Standzeiten der postoperativ antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infektionen und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fällen bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019). | S. 32 |
| 4.7 | Überlebensanalyse: Standzeiten der postoperativ antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte mit den nicht antibiotisch behandelten Fällen mit positiver intraoperativer Probe, gewertet als Kontamination bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019). | S. 33 |
| 4.8 | Überlebensanalyse: Standzeiten der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte – mit (<i>MSIS+</i>) und ohne (<i>MSIS-</i>) Erfüllen der <i>MSIS</i> -Kriterien – im Vergleich. | S. 35 |
| 4.9 | Überlebensanalyse: Standzeiten der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte – mit (<i>MSIS+</i>) und ohne (<i>MSIS-</i>) Erfüllen der <i>MSIS</i> -Kriterien – bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019). | S. 35 |

Tabellenverzeichnis

1.1	Diagnosekriterien für die periprothetische Infektion (PPI) der <i>Musculoskeletal Infection Society (MSIS)</i> , nach Parvizi, 2011).	S. 8
1.2	Diagnosekriterien für die periprothetische Infektion (PPI) der <i>European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)</i> , nach Izakovicova et al, 2019).	S. 9
4.1	Patientencharakteristika der Gesamtstichprobe.	S. 20
4.2	Ergebnisse der intra-operativen mikrobiologischen Diagnostik für die Gesamtstichprobe.	S. 23
4.3	Liste der im Rahmen der intra-operativen mikrobiologischen Diagnostik nachgewiesene Keime.	S. 23
4.4	Postoperatives Outcome der Gesamtstichprobe (bis inklusive Juni 2019).	S. 24
4.5	Patientencharakteristika der Erstrevisionen und multipel revidierten Hüften im Vergleich.	S. 25
4.6	Ergebnisse der intra-operativen mikrobiologischen Diagnostik der Erstrevisionen und multipel revidierten Hüften im Vergleich.	S. 27
4.7	Postoperatives Outcome der Erstrevisionen und multipel revidierten Hüften im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).	S. 28
4.8	Patientencharakteristika der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fälle im Vergleich.	S. 30
4.9	Postoperatives Outcome der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fälle im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).	S. 31
4.10	Postoperatives Outcome der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte und der nicht antibiotisch behandelten Fälle trotz unerwartetem Keimnachweis bei Wertung als Kontamination (bis inklusive Juni 2019).	S. 32
4.11	Patientencharakteristika der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte – mit (<i>MSIS+</i>) und ohne (<i>MSIS-</i>) Erfüllen der <i>MSIS</i> -Kriterien – im Vergleich.	S. 34
4.12	Postoperatives Outcome der antibiotisch behandelten <i>Low-grade</i> Infekte – mit (<i>MSIS+</i>) und ohne (<i>MSIS-</i>) Erfüllen der <i>MSIS</i> -Kriterien – im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).	S. 35
4.13	Alle postoperativ als Infekt gewerteten Patienten – Pat.-Nr. (a: multiple Revisionen, b: primäre Revision), Vor-Eingriff (–: <5 Jahre; +: >5 Jahre), prä-/intraoperative Diagnostik (0: nicht erfolgt, –: negativ, +: positiv, *: Punctio sicca/Kontamination), intra-OP Gewebe (positiv/gesamt), Histologie (Typ I-IV nach Krenn und Morawietz, 0: nicht erfolgt), Re-Revision (0: keine, +: septisch, –: aseptisch).	S. 39
4.14	Alle postoperativ als aseptisch gewerteten Patienten mit Re-Revision – Pat.-Nr. (a: multiple Revisionen, b: primäre Revision), prä-/intraoperative Diagnostik (0: nicht erfolgt, –: negativ, +: positiv, *: Punctio sicca/Kontamination), intra-OP Gewebe (positiv/gesamt), Histologie (Typ I-IV nach Krenn und Morawietz, 0: nicht erfolgt), Re-Revision (+: septisch, –: aseptisch).	S. 43

Abstract

Deutsche Fassung

Einleitung: Trotz immer längerer Prothesenstandzeiten findet sich ein weltweiter Aufwärtstrend in den (Hüft-)endoprothetischen Revisionszahlen. Dabei wird immer wieder diskutiert, ob ein nicht unerheblicher Anteil der aseptischen Wechseloperationen auf klinisch nahezu inapparente *Low-grade* Infekte zurückzuführen ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie häufig diese okkulten Infektionen sind und welche Konsequenz unerwartete Infektionen für das Prothesenüberleben haben.

Methoden: Es erfolgte die Datenanalyse von 431 aseptischen einzeitigen Hüftrevisionen für 428 Patienten (283 Primärrevisionen, 148 multipel revidierte Hüften) zwischen Juli 2012 und Juli 2016 an der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Betrachtet wurden die Ergebnisse intraoperativer mikrobiologischer und histopathologischer Proben (Gewebe, Synovia, Sonikation), Daten zur antibiotischen Therapie und anschließendes Prothesenüberleben bis einschließlich Juni 2019 (0-76 Monate Follow-up). Zur Klassifizierung der Infektion wurden die Kriterien der *European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)* genutzt. Es erfolgte zusätzlich die retrospektive Anwendung der *Musculoskeletal Infection Society*-Kriterien (*MSIS*).

Ergebnisse: In 68 Fällen (15,8%) ließ sich nach *EBJIS* ein *Low-grade* Infekt nachweisen, nach *MSIS* in nur 14 (3,2%) Fällen. Insgesamt ergab sich hinsichtlich der unerwarteten Protheseninfektion kein signifikanter Unterschied ($p=,164$) zwischen primär (50/238, 17,7%) und multipel revidierten Hüften (18/148, 12,2%) nach *EBJIS*, ebenfalls nicht nach *MSIS* ($p=1,000$). Es zeigten sich jedoch signifikant ($p=,000$) höhere Re-Revisionszahlen für multipel revidierte Hüften (39/148, 26,4%) vs. Primärrevisionen (24/238, 8,5%). Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss eines positiven Keimnachweises nach antibiotischer Therapie auf die Zahl septischer Re-Revisionen ($p=,757$).

Diskussion und Schlussfolgerung: Unter Anwendung der *EBJIS*-Kriterien ließen sich unter den aseptischen Hüftrevisionen etwa 15% *Low-grade* Infektionen finden. Bei Anwendung der *MSIS*-Kriterien wird die Zahl der *Low-grade* Infektionen demnach um gut 10% unterschätzt. Ein Einfluss der Anzahl vorangegangener Revisionen auf die Infekthäufigkeit war dabei nicht nachweisbar, wohl jedoch auf die Re-Revisionshäufigkeit. Trotz hoher Raten unerwarteter Infektionen ließ sich bei adäquater antibiotischer Therapie kein negativer Einfluss auf die septische Re-Revisionsrate nachweisen. Für verallgemeinerbare Ergebnisse bedarf es prospektiver Studien.

English version

Introduction: Though remarkable progress in prosthesis survival after total hip arthroplasty (THR) has been made, there seems to be a worldwide rise in revision surgery. It is hypothesized that a substantial percentage of aseptic revisions can be attributed to occult low-grade prosthetic joint infections (PJI). The aims of this study were to analyse the percentage of unexpected PJIs and to evaluate the impact of the unexpected PJIs on prosthesis survival.

Methods: In this retrospective monocentric study the data for 431 aseptic one-step hip revisions for 428 patients (283 primary revisions, 148 re-revisions) between July 2012 and July 2016 at Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte were analysed regarding the results for intraoperative microbiological and histological samples (tissue, synovia, sonication), postoperative antibiotic treatment and prosthesis survival until June 2019 (follow up: 0-76 months). Classification as PJI happened according to the diagnostic criteria of the *European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)*. Additionally, the diagnostic criteria of the *Musculoskeletal Infection Society (MSIS)* were applied retrospectively.

Results: In 68 cases (15,8%) a low-grade infection was diagnosed using the *EBJIS* criteria. Using the *MSIS* criteria 14 (3,2%) low-grade infections were detected. Regarding occult infections no significant difference ($p=.164$) showed between primary revisions (50/238, 17,7%) and previously revised hips (18/148, 12,2%) using *EBJIS* criteria. Results were similar using the *MSIS* criteria ($p=.000$). Previously revised THRs (39/148, 26,4%) showed significantly higher re-revision rates ($p=.000$) than first time revisions (24/238, 8,5%). There was no significant influence of unexpected bacterial growth after antibiotic treatment regarding septic re-revisions ($p=.757$).

Discussion and conclusion: Applying the *EBJIS* criteria, about 15% of aseptic hip revisions seem to go back to unexpected PJIs. Using the *MSIS* criteria, the number of low-grade PJIs seems to be underestimated by up to 10%. Surprisingly the number of previous revisions had no impact on infection rates but a definitive influence on re-revision rates. In spite of a high number of unexpected PJIs there seems to be no negative influence on re-revision rates when treated with antibiotics. For more definitive results prospective studies are needed.

1. Einleitung

1.1 Die Hüft-Totalendoprothese (H-TEP) und ihre gesellschaftliche Bedeutung

Die Zahl implantierter Hüft-Totalendoprothesen (H-TEPs) beläuft sich weltweit auf jährlich mehr als eine Million (1). Betrachtet man die Zahl der Primärimplantationen von 2007 bis 2017, so zeigt sich ein weltweiter Aufwärtstrend mit einem mittleren Anstieg der Zahl der H-TEP-Implantationen um 30% (2). Patel et al. erwarten in den USA bis zum Jahr 2030 einen Anstieg der H-TEP-Primärimplantationen um 134% (3).

Laut *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)* -Bericht 2019 werden in den *OECD*-Ländern jährlich im Mittel 182 H-TEPs auf 100.000 Einwohner¹ implantiert. In Deutschland lag die Inzidenz für die Implantation einer H-TEP im Jahr 2017 bei 308/100.000 Einwohner. Deutschland belegte damit im Jahr 2017 im Vergleich mit den anderen *OECD*-Ländern den ersten Platz (2).

Die Bedeutung der Endoprothetik im Allgemeinen und der Hüftendoprothetik im Besonderen wird deutlich, wenn man ihre häufigste Indikation, die (Kox-) Arthrose betrachtet. Chronische Erkrankungen des Bewegungsapparats gehen mit einem relevanten Verlust von Lebensqualität einher. Schmerz, Bewegungseinschränkung und Verlust der Leistungsfähigkeit führen dazu, dass etwa 80% der Patienten mit Osteoarthrose Einschränkungen in ihrer Mobilität erfahren, während 25% der Patienten sogar nicht mehr im Stande sind ihren üblichen Alltagsaktivitäten („activities of daily life“) nachzugehen (4,5). Dieser Verlust an Leistungsfähigkeit und Teilhabe am Alltagsleben hat im Sinne eines Verlusts an Arbeitskraft, einer vermehrten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und einer höheren Zahl an Krankheitstagen auch gesamtgesellschaftliche und finanzielle Auswirkungen. In den USA, Canada, Frankreich und Großbritannien beträgt die jährlich durch Erkrankungen des Bewegungsapparats verursachte ökonomische Belastung des Versorgungssystems etwa 1-2,5% des Bruttonettoprodukts (5). In Deutschland waren im Jahr 2008 70.000 verlorene Erwerbstätigkeitsjahre auf Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und Mortalität bei Arthrosen zurückzuführen (6).

¹ Im Folgenden wird aufgrund gesellschaftlicher Konventionen und aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum genutzt. Es sind jedoch explizit alle Geschlechter eingeschlossen.

1.2 Indikationen für Wechseloperationen

Einen großen Zuwachs weist nicht nur die Zahl der Primärimplantationen, sondern auch der Anteil der Revisionsoperationen auf. Aus dem österreichischen Arthroplastieregister wird zwischen 2009 und 2012 ein Plus an Revisionsoperationen der Hüfte von 34% berichtet (7). Das englische Arthroplastieregister (*National Joint Registry – NJR*) berichtet über ein Mehr an H-TEP-Revisionen von jährlich 9,2% zwischen 2008 und 2012 (3). Diese Entwicklung kann zum einen auf die steigende Zahl der Primärimplantationen, zum anderen auf eine steigende Zahl immer älter werdender Patienten mit bereits langen Prothesenstandzeiten zurückgeführt werden.

Aus den USA werden Revisionsraten von 50.000/Jahr berichtet, welche Kosten von bis zu einer Milliarde US-Dollar entstehen lassen (8). Die Revisionsoperation hat einen relevanten Anteil an allen hüftchirurgischen Eingriffen und die Zahl der Eingriffe wird sich, trotz Weiterentwicklung von Prothesenmaterial/–design und Operationstechniken, in den kommenden zehn Jahren voraussichtlich verdoppeln (8). Für die USA wird ein Zuwachs der Revisionslast um 137% bis zum Jahr 2030 erwartet (1). Hochrechnungen für Großbritannien lassen ein Plus von etwa 31% bis zum Jahr 2030 erwarten (3).

Die Indikationen für Revisionseingriffe sind vielfältig und umfassen v.a. (1,8–11):

- periprothetische Infektion (PPI) / septische Lockerung
- aseptisches Versagen („aseptic failure“)
 - aseptische Lockerung
 - Instabilität / rezidivierende Luxationen
 - periprothetische Fraktur
 - Implantatversagen (Bruch der Komponenten, Abrieb)
 - Fehlpositionierung.

Daten zur Häufigkeit der jeweiligen Indikationen weisen Instabilität/rezidivierende Luxationen (17,3-27,9%) und die aseptische Lockerung (16,8-31%) als die häufigsten Revisionsursachen aus. Darauf folgen die periprothetischen Infektionen (12,8-17,7%) und die periprothetische Fraktur (5,1-17,6%). Die übrigen Indikationen folgen mit Häufigkeiten ≤ 10% (1,8–10).

Eine Vorstellung der Patienten in orthopädischen Sprechstunden oder Praxen erfolgt in der Regel aufgrund neuauftretener oder persistierender Hüftgelenksschmerzen. Revisionsoperationen gehen aufgrund der Invasivität des Eingriffs mit einem deutlich erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko einher (12,13). Insbesondere für Revisionen aufgrund periprothetischer Infektionen wird von einer bis zu doppelt so hohen postoperativen Mortalitätsrate berichtet wie ohne Revisionseingriff (12). Vor jedem Revisionseingriff sollte daher eine nicht mit der Prothese assoziierte Schmerzursache ausgeschlossen werden.

1.2.1 Periprothetische Infektion/ septische Lockerung

Während die Rate der periprothetischen Infektionen nach H-TEP-Primärimplantation nach aktueller Literatur bei 1-2% liegt (14), werden nach Revisionseingriffen (4-5%), bzw. nach Wechseloperationen bei periprothetischen Infektionen (15-20%) deutlich höhere Infektraten berichtet (14,15).

Hinsichtlich der Pathogenese ist zu unterscheiden zwischen hämatogenen Infektionen, einer intraoperativen Kontamination der Prothese sowie Infektionen, die *per continuitatem* fortschreiten, z.B. bei Weichteilinfekten oder nach offenen Frakturen.

Das Risiko einer hämatogenen Infektion aus einem anderen Infektfokus besteht unabhängig von der Standzeit der Prothese. Hämatogene Infektionen treten jedoch aufgrund einer stärkeren Vaskularisation des periprothetischen Gewebes häufiger in den ersten postoperativen Jahren auf (14,16). Typisch ist ein akuter Symptombeginn (neuaufgetretene Schmerzen, lokale Infektzeichen, Fieber) nach einer längeren asymptomatischen Phase (14,16). Ursprüngliche Foci einer hämatogenen Streuung sind dabei insbesondere Gefäßsystem und Herzklappen, Infektionen von Haut und Weichteilen, peridentale Infektionen sowie der Urogenital- und Gastrointestinaltrakt (14,16,17).

In etwa zwei Drittel der Fälle ist die periprothetische Infektion auf eine intraoperative Kontamination der Implantatoberflächen zurückzuführen, typischerweise finden sich Keime der Hautflora (14).

Es wird unterschieden zwischen den akuten und chronischen periprothetischen Infektionen. Die akute Infektion äußert sich als Frühinfekt innerhalb der ersten vier Wochen nach Implantation (nach perioperativer Kontamination der Prothese) oder mit weniger als drei Wochen andauernder Symptomatik (bei hämatogener Infektion/Infektion *per*

continuitatem). Typisch ist eine akute klinische Infektionssymptomatik (Rötung, Überwärmung, Schmerz, Schwellung, Funktionseinschränkung und Fistelbildung/prolongierte Wundsekretion) (14). Die akute Infektion mit noch unreifem Biofilm zeigt zudem auch im Synovia-Punktat klare Entzündungszeichen (u.a. intraartikulärer Pus, deutlich erhöhte Zellzahl im Punktat, Keimnachweis) und ist damit zumeist gut zu diagnostizieren (18). Mikrobiologisch sind häufig *Staphylococcus aureus*, *Streptokokken*, *Pseudomonaden* und *Enterokokken* nachweisbar (14,15,17).

Die chronische Infektion tritt als Spät- oder *Low-grade* Infekt nach perioperativer Kontamination erst mehr als vier Wochen postoperativ auf oder aber zeigt nach hämatogener Infektion/Infektion *per continuitatem* eine mehr als drei Wochen andauernde Symptomatik. Die chronische Infektion äußert sich mit nur subtilen Symptomen wie z.B. chronischem Schmerz und ist häufig nicht von der aseptischen Lockerung zu unterscheiden (14,17–19). Verantwortlich sind niedrig-virulente Keime wie *Propionibacterium acnes* oder Koagulase-negative *Staphylokokken*, z.B. *Staph. epidermidis*, die ein langsames Wachstumsverhalten haben. Da auch der mikrobiologische Nachweis aus dem Synovial-Punktat u.a. aufgrund langer Bebrütungszeiten und reifem Biofilm erschwert ist, stellt die chronische (insbesondere *Low-Grade*) Infektion eine diagnostische Hürde dar (14,18,20).

Diagnostik

Die Diagnostik bei Verdacht auf eine periprothetische Infektion sollte entsprechend den Leitlinien der *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* eine ausgiebige Anamnese, eine konventionelle Röntgenaufnahme des Hüftgelenks in min. zwei Ebenen, labrochemische Parameter (CRP, BSG und Leukozyten im Blutbild), ggf. eine Arthrozentese (mit mikrobiologischer Kultur und Zellzahl) sowie bei Fieber die Abnahme von Blutkulturen umfassen (21).

In der konventionellen Röntgenaufnahme lassen sich Osteolysen, Lockerungssäume und Migration von Prothesenkomponenten nachweisen. Dies gilt insbesondere für die Beurteilung von Folgeaufnahmen im Vergleich. Der zusätzliche Erkenntnisgewinn der aufwändigeren und strahlungsintensiveren Computertomographie (CT) ist nur gering, limitiert durch Metallartefakte, und rechtfertigt nur in Ausnahmefällen ihren Einsatz (z.B. zur Darstellung bei V.a. Abszesse oder zur Vorbereitung komplexer Hüftrekonstruktionen bei

Revisionsoperationen) (14,22). Das Röntgen ist damit in seiner breiten Verfügbarkeit weiterhin bildgebendes Mittel der Wahl.

Bei Verdacht auf eine periprothetische Infektion besteht, außer früh-postoperativ, die Indikation zur Gelenkpunktion, um den bestehenden Verdacht zu erhärten und nach Möglichkeit einen Keimnachweis zu erbringen. Die Sensitivität der Synovialkultur liegt bei 14-tägiger Bebrütung bei 45-80%, die Spezifität bei 91-97% (14,20,23). Um die Wahrscheinlichkeit des Keimnachweises zu erhöhen, sind folgende Grundsätze einzuhalten (14,15,21,22,24):

- Bei laufender Antibiotikatherapie sollte die Punktion im Anschluss an eine etwa 14-tägige Therapiepause erfolgen.
- Die Punktion sollte unter sterilen Kautelen erfolgen, um eine sekundäre Infektion des Gelenks durch die Punktion zu vermeiden und zusätzlich einer Kontamination des Punktats durch die Hautflora vorzubeugen.
- Neben der Beimpfung aerober und anaerober Kulturmedien mit dem Punktat zur Gramfärbung, sollte zur Bestimmung der Zellzahl eine zusätzliche Probe in einem Ethylendiamintetraacetat- (EDTA) oder Heparin-Röhrchen aus der Synovialflüssigkeit entnommen werden.
- Ausreichend lange Bebrütungszeiten der Kulturen von mindestens 14 Tagen erhöhen die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises sich nur langsam teilender Bakterien (wie z.B. *Propionibacterium acnes*) sowie Bakterien in sessiler Form (Biofilm).
- Bei Verdacht auf eine Bakteriämie sollten zusätzlich Blutkulturen (jeweils zwei Paare an-/aerobe Kulturen) abgenommen werden.

Da sich die sessilen Bakterienformen eines Biofilms häufig nicht in der Synovialflüssigkeit nachweisen lassen, ist die Option einer operativen Biopsieentnahme zum Infektionsnachweis bzw. zur Erregeridentifikation zu erwägen. Dabei gilt, wie für die Entnahme intraoperativer Gewebeproben auf Empfehlung der *Infectious Diseases Society of America (IDSA)*, ein Minimum von drei, ein Optimum von fünf bzw. sechs Gewebeproben (21). Bei der bioptischen Untersuchung steht allerdings, anders als bei der intraoperativen Probenentnahme nach Prothesenexplantation, lediglich die Neosynovialis, d.h. das neu gebildete Kapseläquivalent als Untersuchungsmaterial zur Verfügung. Die periprothetische Membran ist bei einliegender Prothese nicht zu bioptieren. Da tiefe periprothetische

Infektionen durch Bioplate aus der Neosynovialis womöglich nicht erfasst werden, sind die Ergebnisse dieses Verfahrens als nur bedingt repräsentativ für den Zustand des Gelenks zu werten (25).

Intraoperativ steht die Entnahme von Synovia und tiefer Gewebeproben zur Bebrütung und histopathologischen Analyse zur Verfügung.

Für die Entnahme intraoperativer Proben bietet sich die periprothetische Membran an, die sich im ehemaligen Prothesenlager findet. Anders als die Neosynovialis liegt die periprothetische Membran der Prothese direkt an. Diese bindegewebige Schicht bildet sich am Knochen-Implantat-Interface und hebt die feste Verankerung der Prothese im Knochen auf (25). Für die Bebrütung von Gewebeproben ergibt sich entsprechend verschiedener Studien eine Sensitivität von 60-94% und eine Spezifität von 92-99% (14,19,20,26–28).

Auch die histopathologische Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran/Neosynovialis nach Krenn und Morawietz erreicht eine Sensitivität von 72-91% und eine Spezifität von 92% (14,26). Das Gewebe wird danach in vier histologische Subtypen eingeteilt, die jeweils einem septischen oder aseptischen Geschehen zuzuordnen sind, s.u. (18,25,29).

Typ I – Der *abriebinduzierte Typ* ist aseptischen Ursprungs und auf den Entzündungsreiz der Abriebpartikel des Prothesenmaterials zurückzuführen. In der bindegewebigen periprothetischen Membran bzw. der Neosynovialis finden sich Makrophagen und multinukleäre Riesenzellen.

Typ II – Der *infektiöse Typ* ist histologisch gekennzeichnet durch Fibroblasten, reaktive Gefäßproliferate, Ödem und ein entzündliches Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen und kleinen Lymphozytenaggregaten. Es lässt sich außerdem, je nach Ausprägung, zwischen einer chronischen *Low-grade* Infektion und einem hoch akuten abszedierenden oder phlegmonösen Geschehen unterscheiden.

Typ III – Der *Mischtyp* ist ebenfalls dem septischen Geschehen zuzuordnen. Hier erfüllen sich in der Neosynovialis / periprothetischen Membran gleichermaßen die Kriterien der Typen I und II, eine Kombination aus Abriebreaktion und Infektion.

Typ IV – Der *fibröse Typ*, ehemals *Indifferenztyp*, findet sich im Rahmen aseptischer Lockerungen, die ohne Abrieberscheinungen auftreten. Im histologischen Bild zeigt sich ein

zellarmes Bindegewebe, a.e. vergleichbar mit Narbengewebe, welches zum Teil noch Gefäß- und Fibroblastenproliferate enthält. Zurückgeführt wird diese Form der Lockerung, die häufiger bei unzementierten als bei zementierten Prothesen auftritt, vor allem auf ein unzureichendes Einheilen.

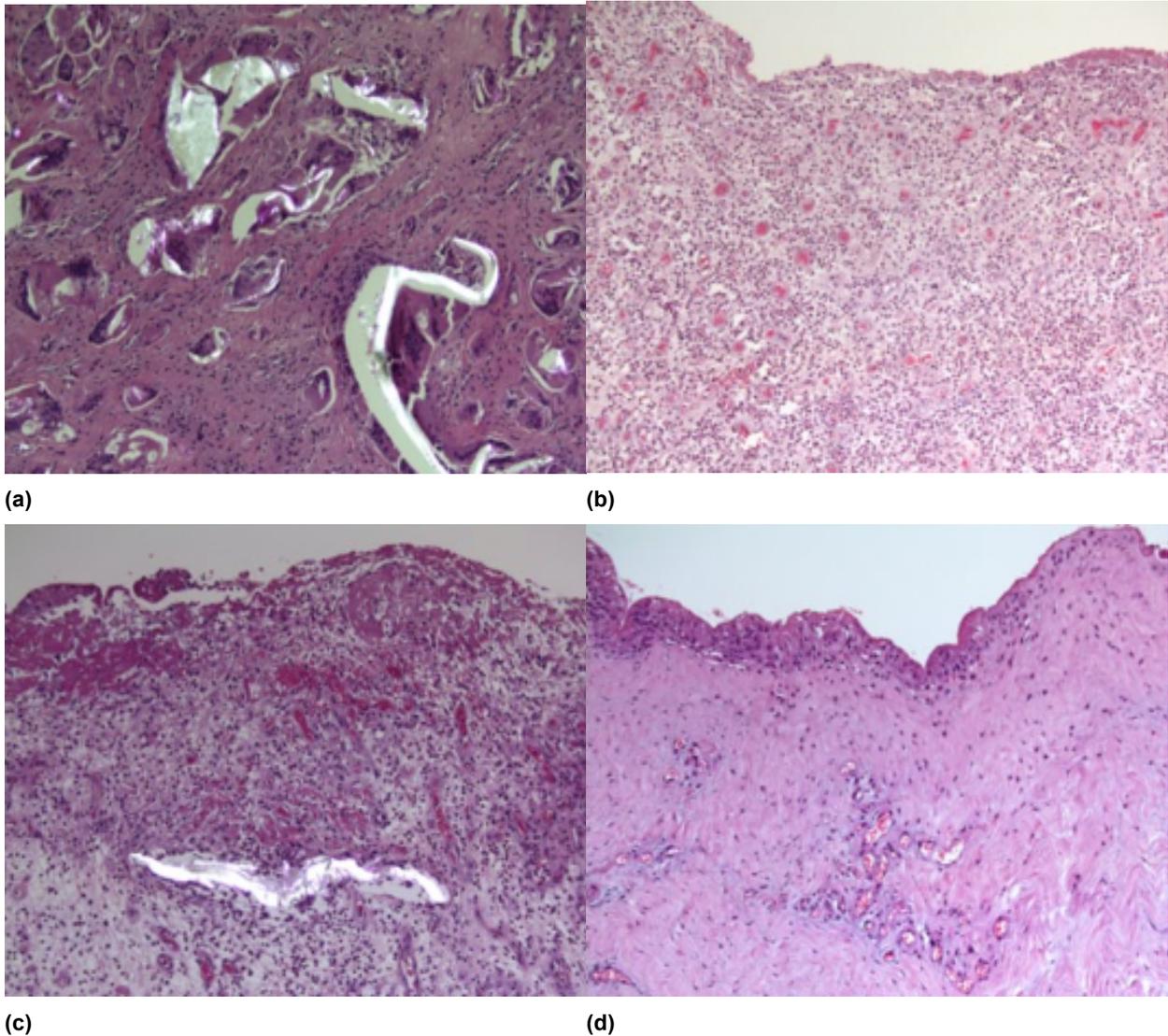


Abb. 1.1 – Die histopathologische Konsensus-Klassifikation der periprosthetischen Membran (Abb. aus Krenn und Morawietz et al. (2011)): (a) Typ I, (b) Typ II, (c) Typ III, (d) Typ IV.

Zusätzlich zur Entnahme von Synovia und Gewebeprobe, sollte mittels Sonikation der Biofilm von den betreffenden Prothesenteilen gelöst und weiterverarbeitet werden. Sensitivität und Spezifität der Sonikation liegen zwischen 77-95% bzw. 95-99% (14,20,22,26,27). Insbesondere nach vorangegangener antibiotischer Therapie und bei Low-

grade Infekten zeigt sich, gegenüber Synovia- und Gewebekultur, eine Überlegenheit der Sonikation beim Keim-/Infektnachweis (14,27).

Diagnosekriterien periprothetischer Infektionen

Trotz vielfältiger Empfehlungen bzgl. einer umfassenden Diagnostik gibt es keinen Goldstandard für die Diagnose des periprothetischen Infekts. In einem Versuch der Standardisierung sind die Diagnosekriterien der *Musculoskeletal Infection Society (MSIS)* entstanden. Diese Kriterien zur Infektdiagnostik wurden 2011 im Rahmen eines Konsensustreffens von mehr als 400 Experten erstellt und sind derzeit am weitesten verbreitet (30,31).

Nach *MSIS* wird in zwei Haupt- und sechs Nebenkriterien eingeteilt. Eine periprothetische Infektion gilt als gesichert, wenn mindestens ein Haupt- und/oder vier der sechs Nebenkriterien vorliegen. Diese Definition erhebt keinen Anspruch auf Absolutheit, soll jedoch Diagnose und adäquate Therapie erleichtern (30). Die Autoren merken außerdem an, dass insbesondere *Low-grade* Infektionen mit niedrigvirulenten Keimen, wie z.B. *Propionibacterium acnes*, von diesen Kriterien ggf. nicht erfasst werden (30).

Tab. 1.1 – Diagnosekriterien für die periprothetische Infektion (PPI) der Musculoskeletal Infection Society (MSIS, nach Parvizi, 2011).

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Fistel • Min. zwei identische Keimnachweise <ul style="list-style-type: none"> ○ in Gewebeproben ○ im Punktat der Synovialflüssigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • Intraartikulärer Pus • CRP\geq10mg/l oder Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)\geq30mm/h • Zellzahl im Punktat $>1700/\mu$l • Anteil der PMN im Punktat $>70\%$ • Keimnachweis in einer Geweberobe/im Punktat • Histologie: ≥ 5 PMN in ≥ 5 high-power fields ($\times 400$)

Auf der Jahrestagung der *European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)* 2018 in Helsinki wurde ein weiteres Klassifikationssystem für periprothetische Infektionen vorgestellt. Die Kriterien nach *EBJIS* streben eine höhere Sensitivität vor allem für *Low-grade* Infektionen an (14), um so die Zahl der unentdeckten *Low-grade* Infekte zu reduzieren. Die Kriterien ähneln im Wesentlichen denen der *MSIS*, ergänzt um die Sonikation. Eine periprothetische Infektion gilt nach *EBJIS* zudem bereits bei Erfüllen von mindestens einem Kriterium als gesichert (14).

Tab. 1.2 – Diagnosekriterien für die periprothetische Infektion (PPI) der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS, nach Izakovicova et al, 2019).

Test	Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Klinik • Leukozytenzahl im Synoviaaspirat • Histologie der periprothetischen Membran (nach Krenn und Morawietz (2011)) • Mikrobiologie 	<ul style="list-style-type: none"> • Fistel mit Kommunikation ins Gelenk oder intraartikulärer Pus¹ • Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit von >2000/μl oder ein Anteil neutrophiler Granulozyten von >70%² • Entzündung (≥ 23 Granulozyten pro 10 high-power fields) • Mikrobielles Wachstum³ in <ul style="list-style-type: none"> – der Synovialflüssigkeit, – ≥2 positive intra- operative Gewebeproben, – der Sonikationsflüssigkeit (≥50 Kolonien/ml) –

¹ ausgenommen Pseudopus bei Metall/Metall-Gleitpaarungen
² ausgenommen Patienten mit Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis (z. B. Psoriasis, rheumatoide Arthritis) sowie >6 Wochen postoperativ und bei Fraktur
³ niedrigvirulente Keime (z. B. Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes) sollten in mindestens zwei Proben detektiert werden, andernfalls sollte der Befund als Kontamination gewertet werden. Ein positiver Nachweis hochvirulenter Erreger (z. B. Staphylococcus aureus) bzw. ein Keimnachweis unter laufender Antibiotikatherapie gilt auch bei Nachweis in nur einer Probe als relevant

Therapie

Bei der Auswahl des Therapieverfahrens sind der Zeitpunkt des Auftretens der Infektion, d.h. die Reife des Biofilms, die Festigkeit der Prothese, das Ausmaß der Infektion, die Resistenzlage des Erregers und die Patientenkonstitution zu berücksichtigen. Die relevanten Behandlungsoptionen sind Débridement unter Prothesenerhalt, einzeitiger und zweizeitiger Wechsel. Während beim einzeitigen Wechsel Aus- und Wiederaufbau in einer Sitzung erfolgen, folgt beim zweizeitigen Wechsel auf den Ausbau zunächst ein prothesenfreies Intervall unter antibiotischer Therapie. Für alle Wechselstrategien (Gleitpaarungs-, einzeitiger oder zweizeitiger Wechsel) gelten bei korrekter Indikationsstellung, erfolgreicher Keimidentifikation und konsequenter spezifischer antimikrobieller Therapie vergleichbar gute Erfolgsraten mit bis zu 96%igem Prothesenüberleben (32,33). Bei zweizeitigen Eingriffen ist allerdings mit höherer Morbidität, längerer Immobilisation, schlechterem funktionellem Outcome und höheren Kosten Rechnung zu tragen (14). „Salvage procedures“ und suppressive antimikrobielle Therapie finden nur in Ausnahmen Anwendung.

Prothesenerhalt/-retention: Voraussetzung für den Erfolg dieser Vorgehensweise ist die Kenntnis des Erregers, die Festigkeit der einliegenden Prothese und eine gute Weichteilsituation, sowie ein unreifer Biofilm, d.h. ein nachgewiesener Frühinfekt. Bei Infektpersistenz bzw. bei Infektrezidiv ist ein weiterer Versuch des Prothesenerhalts nicht indiziert.

Einzeitiger Prothesenwechsel: Voraussetzung ist die Kenntnis des Erregers und ein ausreichendes Ansprechen auf zur Verfügung stehende Antibiotika.

Zweizeitiger Prothesenwechsel: Zu empfehlen ist das zweizeitige Vorgehen vor allem für Patienten mit Spätinfekt, sowie bei schlechten Weichteilverhältnissen.

„Salvage Procedure“: Die Resektionsarthroplastik (der ersatzlose Ausbau mit Anlage einer Girdlestone-Situation) und die Amputation bzw. die Exartikulation bleiben die Ultima ratio bei rezidivierenden, nicht beherrschbaren Infektionen. Mögliche Patientengruppen sind u.a. bettlägerige oder rollstuhlmobilisierte Patienten und Patienten mit deutlich kompromittiertem Immunsystem.

Langfristige Antibiotika-Therapie: Die langfristige suppressive antimikrobielle Therapie ist eine seltene Einzelfallentscheidung, als Option für Patienten, die aufgrund ihrer Komorbiditäten als nicht-operationsfähig gelten bzw. die bereits mit Tumor- oder Megaprothesen versorgt wurden und für die keine weiteren Wechsel-Optionen bestehen.

1.2.2 Aseptische Revisionsursachen

Instabilität/ rezidivierende Luxationen

Die Inzidenz von Hüftluxationen nach Primärimplantation einer Endoprothese variiert je nach Studie zwischen 0,2-10% (1,11,34,35). Aus den Endoprothesenregistern werden für den Anteil der (rezidivierenden) Luxationen an der Revisionslast Zahlen zwischen 12,6-21,6% berichtet (11). Für bereits revidierte H-TEPs gelten Luxationsraten von bis zu 28% (1,34).

Mittels bewusster Schonung bzw. Rekonstruktion der Gelenkkapsel kann das Luxationsrisiko deutlich gesenkt werden (35). Es sollte jedoch bei jeder Luxation ohne adäquates Trauma ein Teilversagen, eine Fehlpositionierung oder ein Fehler in der Auswahl der Prothesenkomponenten ausgeschlossen werden.

Im Falle rezidivierender Luxationen ist mit progredienten Materialschäden und persistierenden Weichteilverletzungen zu rechnen. In Folge kann es zu Re-Luxationen,

Instabilitätsgefühl und Materialabrieb bis hin zur Lockerung der Prothesenkomponenten kommen.

Periprothetische Fraktur

Die Inzidenz für periprothetische Frakturen der Hüfte beträgt zwischen 0,045% und >27,8% (1,36). Ein Anstieg der Inzidenzen wird u.a. auf ein zunehmend hohes Aktivitätsniveau bei höherem Patientenalter zurückgeführt (11). Als einer der entscheidenden Risikofaktoren gelten vorangegangene Revisionsoperationen (1,11,36,37).

Aufgrund bereits vorbestehender Lockerungen oder Osteolysen entstehen, z.B. durch ungünstige Biegemomente zwischen Prothesenschaftspitze und Femur, Ermüdungsbrüche oder Frakturen zumeist nach Bagateltraumata (37).

Während für Patienten, deren Prothese auch in der Fraktursituation noch fest ist, eine osteosynthetische Versorgung in Frage kommt, werden gelockerte Prothesen grundsätzlich gewechselt. Frühpostoperativ auftretende periprothetische Frakturen ($\leq 3-6$ Monate nach Implantation) gelten immer als instabil, da die Osteointegration noch nicht abgeschlossen ist. Es bedarf daher immer eines Prothesenwechsels.

Implantat-/ Materialversagen

Unter dem Überbegriff „Implantat- bzw. Materialversagen“ wird eine Vielzahl Komplikationen nach endoprothetischer Versorgung zusammengefasst, darunter Metall- oder Polyethylen(PE)-Abrieb, Gleitpaarungsverschleiß, das Quietschen von Keramik-Gleitpaarungen und der Bruch von Prothesenkomponenten. Es geht jedoch nur ein sehr kleiner Teil der endoprothetischen Revisionen auf Materialversagen zurück. So verzeichnen Endoprothesenregister 2,4-4,2% an Revisionen wegen Implantatversagens (9–11).

Schmerzhafte H-TEP, Fehlpositionierung und Impingement-Phänomene

Trotz aller Erfolge in der Hüftendoprothetik berichten immer wieder Patienten über postoperativ persistierenden Schmerz, bzw. nach der Implantation neu aufgetretene Schmerzen in der Hüftregion, bei radiologisch nicht gelockelter Prothese. Je nach Studie und Prothesenmodell belaufen sich die Zahlen auf 0,4-40,9% (24,38). Da die Hüftregion eine große Zahl anatomischer Landmarken umfasst und dort lokalisierter Schmerz vielfältigen Ursprungs sein kann, bedarf es sorgfältiger Diagnostik.

Schmerzen, die direkt mit der Implantation der Prothese in Zusammenhang stehen, sind die *Impingement*-Phänomene, d.h. Anschlagphänomene in der Bewegung. Man unterscheidet

Knochen-an-Knochen-, Knochen-an-Implantat-, Implantat-an-Implantat-*Impingement* und das Iliopsoaskontaktphänomen (*Weichteil-Impingement*). Auslöser für *Impingement*-Phänomene sind fehlerhaft positionierte Prothesenkomponenten sowie bei der Implantation belassene Pfannenrandosteophyten (39). Neben Schmerzsyndromen im Rahmen von *Impingement*-Phänomenen kann die Malposition von Implantatkomponenten u.a. auch eine ungewollte Beinlängendifferenz, Malrotationen des Femurs und Veränderungen des Offsets mit Bewegungseinschränkung zur Folge haben.

Aseptische Lockerung

Die Häufigkeit der aseptischen Lockerung als Revisionsursache steigt mit der Prothesenstandzeit und ist vor allem für späte Revisionen >5 Jahre nach Primärimplantation relevant (9).

Der Prozess der aseptischen Lockerung ist auf die Ausbildung Osteoklasten-vermittelter Knochenresorptionszonen zurückzuführen. Die Folge sind größenprogrediente periprothetische Osteolysen, die zur Lockerung, ggf. mit Migration, bis hin zur periprothetischen Fraktur führen können (1,11,40). Fortschreitender Knochenverlust und die damit einhergehende Komplexität der anatomischen Rekonstruktion im Rahmen einer Wechseloperation machen eine frühzeitige Diagnose relevant.

Prädisponierend für eine Lockerung sind eine fehlerhafte Positionierung der Implantate, fehlende Primärstabilität und reduzierte Knochenqualität (11,40).

1.3 Der okkulte *Low-grade* Infekt

Vor jedem Revisionseingriff gilt es, eine periprothetische Infektion auszuschließen. Der serologischen Infektionsdiagnostik (CRP, Leukozytenzahl, BSG) schließt sich, entsprechend den Empfehlungen der *MSIS* und der *EBJIS* (s.o.), eine diagnostische Punktion des Hüftgelenks an (Bestimmung der Zellzahl, 14-tägige Bebrütung des Punktats). Gelingt bei sicherer Punktion kein Keimnachweis im Hüftpunktat, gilt eine Infektion als unwahrscheinlich, jedoch nicht als ausgeschlossen. Wie oben bereits beschrieben, kann das Synoviaaspirat die bakterielle Besiedelung bei sog. *Low-grade* Infektionen (niedrig virulente Erreger und Biofilmbildung an der Prothesenoberfläche) häufig nicht abbilden (40–43).

Unter den entsprechend der präoperativen Diagnostik und dem klinischen Eindruck als aseptisch deklarierten Wechseloperationen verbergen sich somit unentdeckte Infektionen, welche sich im Rahmen der intraoperativen Diagnostik demaskieren. Auch die im Rahmen

von Prothesenregistern erhobenen Zahlen können die tatsächlichen Zahlen nicht sicher abbilden. Validierungsstudien ergaben, dass nur zwei Drittel der Protheseninfekte tatsächlich korrekt erfasst werden (44). Die Häufigkeit „unentdeckter“ periprothetischer *Low-grade* Infektionen wird in klinischen Studien mit 4-13% angegeben (1,45–49).

2. Zielsetzung

Vor diesem Hintergrund hat die vorliegende Arbeit zum Ziel, mit Hilfe einer monozentrischen retrospektiven Studie, Antworten auf folgende Fragen zu finden:

- (1) Findet sich unter den aseptischen, multipel revidierten Hüften eine signifikant höhere Anzahl an *Low-grade* Infektionen als unter den aseptischen, primär revidierten Hüften?
- (2) Wie häufig findet sich ein okkultes *Low-grade* Infekt bzw. eine bakterielle Besiedelung der Prothese im Rahmen der intraoperativen Probenentnahme?
- (3) Hat der Nachweis einer unerwarteten okkulten *Low-grade* Infektion, im Vergleich mit den aseptisch revidierten Hüften, einen Einfluss auf das Prothesenüberleben?

3. Methodik

3.1 Ethikvotum

Zielsetzung und Procedere der vorliegenden Arbeit wurden der zuständigen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Begutachtung vorgelegt. Es wurden keine Bedenken gegen die Erhebung und Auswertung der Daten sowie anschließende Veröffentlichung der Ergebnisse geäußert und ein positives Votum erteilt. Der Antrag ist gelistet unter der Antragsnummer EA1/104/20.

3.2 Datenerhebung und Patientenkollektiv

Der vorliegenden Arbeit liegen retrospektiv erhobene Daten zu insgesamt 431 hüftendoprothetischen Revisionsoperationen zugrunde. Zu diesem Zweck wurde ein „Hüftregister“ über alle 3462 hüftnahen Eingriffe an der Charité Universitätsmedizin Berlin Standort Campus Mitte des *Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CSMC)* im Zeitraum Juli 2012 bis Juli 2016 aus der zentralen elektronischen Operationsdokumentation und aus elektronischen Patientenakten erstellt. Nach Selektion der 1706 H-TEP-Primärimplantationen sowie der 1211 anderweitigen hüftnahen Eingriffe (u.a. Osteosynthesen und Umstellungsosteotomien) blieben 545 Hüft-Revisionseingriffe.

Nach Ausschluss der präoperativ als septisch diagnostizierten Revisionen erfolgte die Unterteilung der 458 aseptischen Wechseloperationen in primär- (n=306) und bereits mehrmals revidierte Hüften (n=152). In die weitere Auswertung wurden alle Revisionen mit mehr als einer intraoperativen mikrobiologischen Probe einbezogen. Keine Hüfte wurde doppelt erfasst. Insgesamt ergab sich eine Stichprobe von 283 primär-revidierten und 148 multipel-revidierten Hüften (insg. 431 Hüften, 428 Patienten, drei Patienten wurden im Beobachtungszeitraum beidseits revidiert).

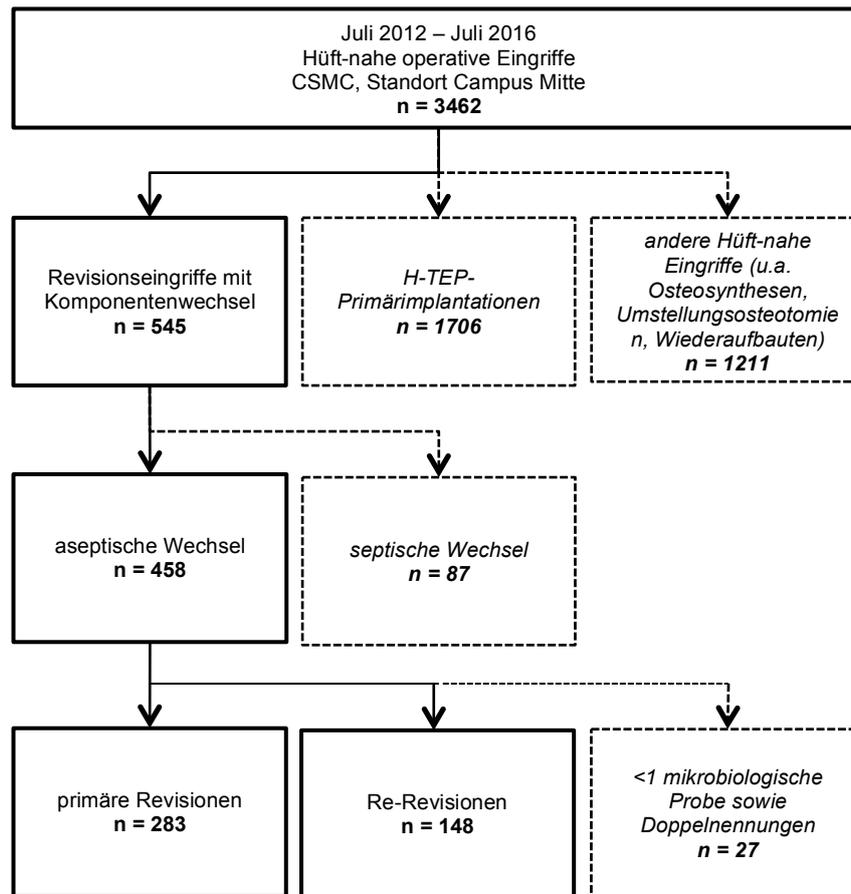


Abb. 3.1 – Flussdiagramm zur Stichprobenselektion.

Die für die Revisionsoperationen erhobenen Variablen umfassten:

- **Patientendaten** (Alter, Geschlecht, Gewicht, Körpergröße, *American Society of Anaesthesiologists-Klassifikation (ASA, (50))* als Indikator für das perioperative Risiko)
- **Daten der präoperativen Diagnostik** (Laborchemische Befunde, CRP/Leukozyten, mikrobiologische Befunde bei vorangegangener Gelenkpunktion/Biopsie, Kriterien für periprotetische Infektionen aus Anamnese und klinischer Untersuchung)
- **Daten zu Operation und postoperativem Verlauf** (Datum des Eingriffs, Operationsindikation, Seite (links/rechts), Art des Eingriffs, verwendetes Prothesenmaterial, Ergebnisse der Diagnostik intraoperativ gewonnener Proben und entnommener Implantatkomponenten (Sonikat, Punktat und Gewebe für mikrobiologische/histopathologische Untersuchungen), Wertung der Ergebnisse und Entscheidung bzgl. weiterer Therapie)

- **Hüftendoprothetische Anamnese/Epikrise** (Datum/Jahr und Indikation der Primärimplantation, Anzahl der vorangegangenen Revisionen, Datum und Indikation der letzten Revision und letzter Revisionseingriff).
- **Elektronisches Follow-Up** bis Juni 2019 (Re-Revisionen, Indikation, Therapie, ggf. Keimnachweis).

Die erhobenen Daten wurden im Rahmen der klinischen Routine erfasst und für diese Arbeit dem klinischen Dokumentationssystem (i.s.h. med SAP) aus Arztbriefen, OP-Berichten, Sprechstundenbriefen und Befunden der Mikrobiologie entnommen. Zur Weiterverarbeitung erfolgte die anonymisierte tabellarische Listung. Eine klinische Nachuntersuchung erfolgte im Rahmen der sechs Wochen postoperativen Verlaufskontrolle, unabhängig von der vorliegenden Studie.

3.3 Ein- bzw. Ausschlusskriterien

In die Auswertung eingeschlossen wurden alle aseptischen hüftendoprothetischen Revisionsoperationen mit Wechsel der gesamten Prothese oder einzelner Prothesenteile, zwischen Juli 2012 und Juli 2016, am Standort Mitte des CSMC der Charité – Universitätsmedizin Berlin, mit Entnahme mindestens einer mikrobiologischen Probe (d.h. Synoviaaspirat, Gewebeprobe, Sonikation; die Histopathologie wurde als zusätzliches Kriterium hinzugezogen). Bereits präoperativ als septisch gewertete Wechsel wurden aufgrund der Fragestellung (der unentdeckte/okkulte *Low-grade* Infekt) von der Analyse ausgeschlossen. Von einem vollständigen Ausschluss einzelner Fälle wegen lückenhafter Dokumentation konnte abgesehen werden.

Im Folgenden ist weiterhin von „Fällen“ bzw. „Hüften“ die Rede, da für einige Patienten im Verlauf des Analysezeitraums auch eine Revision der Gegenseite erfolgte.

3.4 Präoperative Kriterien zur Indikations- und Diagnosestellung

Die Indikation zur Wechseloperation bzw. die präoperative Arbeitsdiagnose wurde jeweils nach Vorstellung in der orthopädischen Sprechstunde bzw. der Zentralen Notaufnahme gestellt. Dabei wurden anamnestische, klinische, laborchemische und radiologische Befunde sowie die mikrobiologischen und histologischen Ergebnisse präoperativ durchgeführter Gelenkpunktionen und Biopsien in die Entscheidungsfindung einbezogen.

Die Vorstellung der Patienten erfolgte dabei in der Regel aufgrund von persistierenden Beschwerden wie Schmerzen, Instabilitätsgefühl, (neuaufgetretener) Beinlängendifferenz und/oder (rezidivierender) Luxationen. Im Rahmen der Routine erfolgte neben Anamnese und klinischer Untersuchung die Abnahme eines Routine-Labors (kleines Blutbild, Kreatinin, GFR, CRP, Quick, INR, aPTT, bei Bedarf ergänzt um weitere Werte wie z.B. TSH) sowie eine native Röntgenuntersuchung der Hüfte in zwei Ebenen (Beckenübersicht tief zentriert und axiale Aufnahme nach Lauenstein).

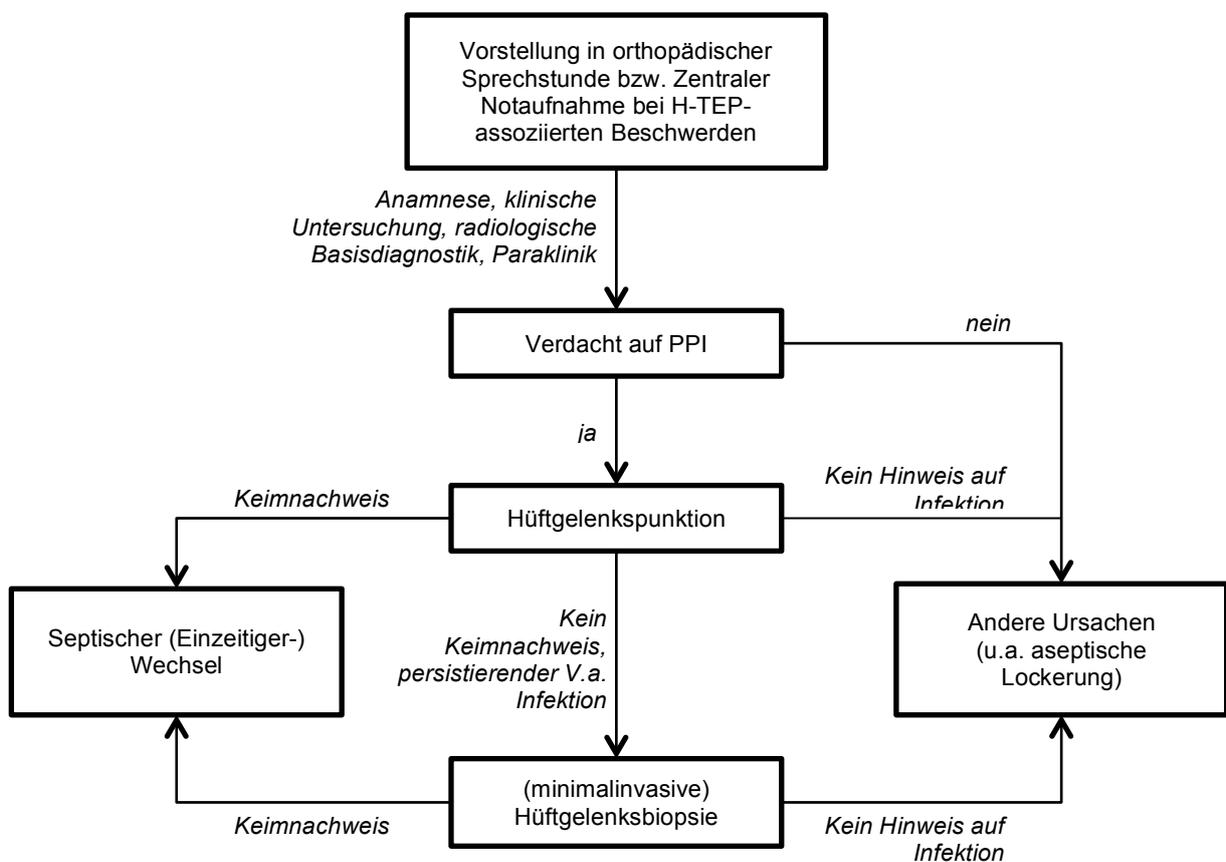


Abb. 3.2 – Algorithmus der präoperativen Diagnostik.

Als klinische Hinweise auf ein möglicherweise septisches Geschehen galten Rötung, Schwellung, Fistelbildung mit Sekretion, Wundheilungsstörungen und persistierende Wundsekretion. Auch laborchemische und radiologische Zeichen einer Lockerung (laborchemisch: CRP >10 mg/dl (nach MSIS), Leukozyten im Blutbild (BB) >12/nl; radiologisch: Lockerungssäume, Migration von Prothesenkomponenten) wurden als Infektionsindikatoren genutzt. Die nach MSIS empfohlene Blutsenkungsgeschwindigkeit

(BSG) fand sich nicht elektronisch dokumentiert, sodass eine Einbeziehung dieses Parameters in die Auswertung nicht möglich war.

Zum Ausschluss eines potentiell infektiösen Geschehens erfolgte in 118 Fällen (27,4%) die Hüftgelenkpunktion zum Keimnachweis, soweit möglich sowie ggf. zur Auswertung der Zellzahl im Aspirat. In einigen Fällen (n=9, 2,1%) wurde ergänzend oder bei bereits extern erfolgter aseptischer Hüftgelenkpunktion eine minimalinvasive Biopsie durchgeführt.

In seltenen Fällen wurde die bildgebende Diagnostik um CT- oder MRT-Aufnahmen ergänzt. Ergab sich präoperativ kein Hinweis auf ein infektiöses Geschehen, erfolgte der Komponentenwechsel unter der Prämisse einer aseptischen Ursache für die Beschwerden. Als aseptische Wechselursachen sind Lockerungen, rezidivierende Luxationen, Verschleißerscheinungen und Implantatversagen in Beispielfunktion zu nennen.

3.5 Intraoperative Kriterien zur Diagnosestellung

Die intraoperative Probenentnahme erfolgte im Rahmen der Routine oder auf Initiative des Operateurs bei makroskopischem Verdacht auf eine infektiöse Komponente. Die Zahl entnommener Proben richtete sich nach der Entscheidung des Operateurs und der Verfügbarkeit von Material.

Das entnommene Material umfasste dabei:

- Synoviaaspirat (Zellzahl/Mikrobiologie) u./o.
- Gewebeproben (Mikrobiologie/Histologie nach Krenn und Morawietz) u./o.
- Sonikation (Mikrobiologie).

Die entnommenen mikrobiologischen Proben wurden entsprechend der gültigen Empfehlungen zur Detektion sich langsam teilender und/oder sessiler Bakterienformen für 14 Tage bebrütet. Nach Entnahme der intraoperativen Proben erfolgte die Gabe der perioperativen antibiotischen Prophylaxe.

3.6 Positive Proben und therapeutische Konsequenzen

Zur Interpretation der mikrobiologischen und histopathologischen Ergebnisse wurden die Kriterien der *EBJIS* (siehe Kap. 1.2.1) für Knochen- und Gelenkinfekte in einer vorläufigen Version (vgl. Tab. 1.2) herangezogen. Da trotz festgelegter Kriterien die Unterscheidung zwischen einer manifesten Infektion mit Keimen der Hautflora und einer Kontamination

nicht immer eindeutig ist, erfolgte die endgültige Interpretation der Ergebnisse interdisziplinär. Die Entscheidung bzgl. einer therapeutischen Konsequenz (prolongierte postoperative antibiotische Therapie) wurde individuell getroffen. Entscheidend waren dabei neben den Kriterien der *EBJIS* die Empfehlung eines Facharztes für Mikrobiologie und der klinische Eindruck des Operateurs.

Im Rahmen der Auswertung zeigte sich leider keine standardmäßige Erhebung der Zellzahl im Aspirat im betrachteten Zeitraum, sodass die Zellzahl weder prä- noch intraoperativ als Diagnostikkriterium zur Verfügung stand.

Im Rahmen der Datenanalyse wurden zusätzlich retrospektiv die Kriterien der *MSIS* auf die Daten angewandt (siehe auch Kapitel 1.2.1).

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mittels *Microsoft Excel 14.0 (2011)* und *IBM SPSS Statistics Subscription - Custom Tables & Advanced Statistics (2017)*. Eine statistische Beratung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (IBiKE) der Charité Universitätsmedizin Berlin ist erfolgt.

Auf die Analyse der Gesamtstichprobe folgten verschiedene Gruppenvergleiche:

- Erstrevisionen vs. Multiple Revisionen
- *Low-grade* Infekte vs. Aseptische Revisionen
- *Low-grade* Infekte vs. Kontaminierte aseptische Revisionen
- *Low-grade* Infekte *MSIS* positiv vs. *Low-grade* Infekte *MSIS* negativ.

Zum statistischen Mittelwertvergleich der erhobenen metrischen Variablen (Standzeiten in Monaten (Mo.), Alter in Jahren, CRP mg/dl, Leukozyten im BB/nl) wurde nach Testung auf Normalverteilung (*Kolmogorov-Smirnov-Test*) der nicht-parametrische *Mann-Whitney-U-Test*/der *t-Test für unabhängige Stichproben* genutzt.

Für die Signifikanzprüfung der Auftretenshäufigkeiten dichotomer Variablen wurden der *Binomial-Test* sowie *Fisher's exact Tests* genutzt.

Für alle genutzten statistischen Verfahren wurde das Signifikanzniveau als $p=,05$ definiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika der Gesamtstichprobe

Die gesamte Stichprobe (siehe Tab. 4.2) umfasste 431 Hüften (428 Patienten). 148 (34,3%) der revidierten Patienten waren männlich, 283 (65,7%) Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsalter bei betrachteter Revisionsoperation lag bei 68,7 Jahren (*SD* (*standarddeviation*) =12,2). Bei Primärimplantation (PI) waren die Patienten im Durchschnitt 55,3 Jahre (*SD*=13,9) alt. Der *BMI* (*n* (Anzahl) =360, 83,5%) lag im Mittel bei 27,2 kg/qm (*SD*=4,7).

Tab. 4.1 – Patientencharakteristika der Gesamtstichprobe.

		<i>n</i> (%) ²	<i>mean</i> (<i>SD</i>)	<i>min.-max.</i>
Alter (in Jahren)		431 (100)	68,7 (12,2)	19,5-93,1
Geschlecht	männlich	148 (34,3)		
	weiblich	283 (65,7)		
BMI (kg/qm)		360 (83,5)	27,2 (4,7)	15,3-46,0
ASA-Score		324 (75,2)		
	1	18 (5,6)		
	2	188 (58,0)		
	3	118 (36,4)		
Paraklinik				
	CRP (mg/dl)	430 (99,8)	7,5 (18,2)	0,1-250,0
	Leukozyten (/nl)	430 (99,8)	7,3 (2,2)	2,0-27,0
Alter bei PI (in Jahren)		431	55,3 (13,9)	10,4-88,6
Erstrevisionen		283 (65,7)		
Vorangegangene Revisionen				
	1	90 (20,8)		
	2	27 (6,3)		
	3	20 (4,6)		
	4	6 (1,4)		
	≥5	5 (1,2)		
Standzeit der H-TEP (in Monaten (Mo.))		431	123,1 (96,8)	0,0-447,0

Als Indikator des perioperativen Risikos konnte in 324 Fällen (75,2%) der ASA-Score erhoben werden. Die Fälle wurden den Kategorien *ASA 1* (gesunder Patient, *n*=18, 4,2%), *ASA 2*

² Kumulative Prozent >100% sind hier und im Weiteren auf Rundung zurückzuführen.

(geringfügige Erkrankung ohne Einschränkung, $n=188$, 43,6%) oder ASA 3 (Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung, $n=118$, 27,4%) zugeteilt.

Die laborchemischen Infektparameter konnten für 430 Fälle (99,8%) erhoben werden. Das CRP lag im Mittel bei 7,5 mg/dl ($SD=182$) und die Leukozyten im BB bei 7,3/nl ($SD=2,2$).

4.1.1 Revisionsindikationen in der Gesamtstichprobe

In 283 Fällen (65,7%) war die betrachtete Revision eine Erstrevision, während 148 Fälle (34,3%) bereits (mehrfach) zuvor revidiert wurden. Die Standzeit betrug im Mittel 123,1 Monate ($SD=96,8$).

In 169 Fällen (39,2%) erfolgte die Revision aufgrund einer Pfannenlockerung bzw.-migration, in 79 Fällen (18,3%) aufgrund einer Schaftlockerung bzw. -migration. Der Gleitpaarungsaufbrauch (GP-Aufbrauch) und die rezidivierende Luxation/Instabilitätsgefühl waren in 45 (10,4%), respektive 42 (9,2%) der Fälle die Indikation für eine Wechseloperation. In nur 33 Fällen (7,7%) war eine vollständige H-TEP-Lockerung die Ursache. Die übrigen Häufigkeiten sind der Grafik zu entnehmen. In der Grafik sind jeweils nur die Hauptindikationen erfasst. In 28 Fällen zeigten sich neben Metallose oder Gleitpaarungsaufbrauch ausgeprägte Osteolysen. In jeweils neun Fällen bestand neben dem Gleitpaarungsaufbrauch eine Lockerung/Metallose und neben der Metallose eine Lockerung/Fehlpositionierung. In einem Fall wurden neben der Pfannenmigration rezidivierende Luxationen beschrieben.

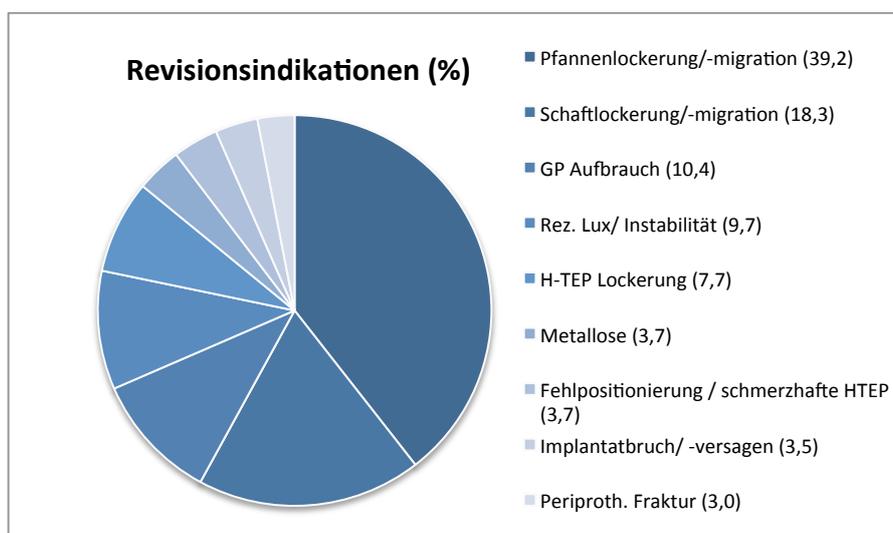


Abb. 4.1 – Häufigkeiten der aseptischen Revisionsindikationen (in %).

Entsprechend der Häufigkeitsverteilung der Revisionsindikationen entfielen 52% ($n=224$) der Wechseloperationen auf Pfannen- und Inlaywechsel, in 19,5% ($n=84$) der Fälle erfolgte ein Schaft- und Kopfwechsel, darunter 16 Fälle, in denen auch die jeweils andere mobile Komponente (Kopf bzw. Inlay) gewechselt wurde. In 18,3% ($n=79$) der Fälle wurde die gesamte H-TEP gewechselt. Die übrigen Eingriffe entfielen auf Gleitpaarungs- (8,6%, $n=37$), Kopf- (1,4%, $n=6$) oder Inlaywechsel (0,2%, $n=1$). In neun Fällen erfolgte zusätzlich eine Whiteside-Plastik, in 3 Fällen eine Osteosynthese.

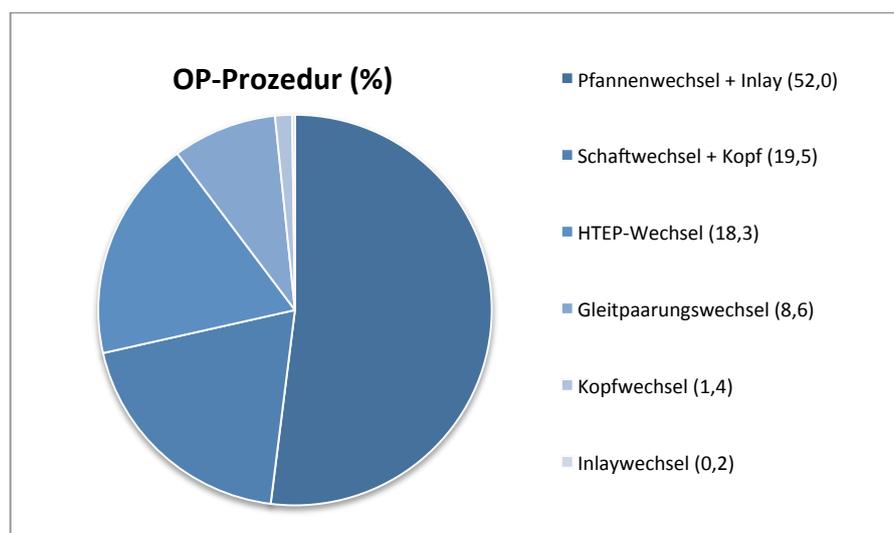


Abb. 4.2 – Häufigkeiten der durchgeführten Revisionseingriffe (in %).

4.1.2 Intraoperative Diagnostik und *Low-grade* Infektionen in der Gesamtstichprobe

Die intraoperative Diagnostik umfasste die mikrobiologische Auswertung von Synovia-Aspirat, Gewebe und Sonikation sowie die histopathologische Auswertung des Gewebes.

In 104 Fällen (24,1%) wurde kein Aspirat entnommen. Ein positiver Keimnachweis aus dem Aspirat gelang in 31 Fällen (7,2%), davon wurden 16 Proben (51,6%) als kontaminiert bewertet. In nur 29 Fällen (6,7%) wurden keine Gewebeproben bebrütet. Für 36 Fälle (8,4%) erfolgte der Keimnachweis (19 Kontaminationen (52,8%)). Die Sonikation erfolgte in 155 Fällen (36,0%), davon 45 (13,2%) mit Keimnachweis. 66,7% ($n=30$) wurden als Kontamination gewertet. Relativ zeigt sich ein höherer Anteil an Kontaminationen unter den Sonikationen als unter Gewebeproben und Synovia-Aspirat.

Gewebe zur histopathologischen Aufarbeitung wurde in 373 Fällen (86,5%) eingesandt. Im Ergebnis wurden 37 Fälle (8,6%) als Infekt-assoziiert (Typ II und III) bewertet.

Tab. 4.2 – Ergebnisse der intra-operativen mikrobiologischen Diagnostik für die Gesamtstichprobe.

		n (%)
Aspirat	<i>kein</i>	104 (24,1)
	<i>neg.</i>	296 (68,7)
	<i>pos.</i>	31 (7,2)
	<i>Kontamination</i>	16 (51,6)
Gewebe	<i>kein</i>	29 (6,7)
	<i>neg.</i>	366 (84,9)
	<i>pos.</i>	36 (8,4)
	<i>Kontamination</i>	19 (52,8)
Sonikat	<i>kein</i>	276 (64,0)
	<i>neg.</i>	110 (25,5)
	<i>pos.</i>	45 (13,2)
	<i>Kontamination</i>	30 (66,7)
Histologie (nach Krenn und Morawietz)	<i>keine</i>	58 (13,5)
	<i>I</i>	223 (51,7)
	<i>II</i>	13 (3,0)
	<i>III</i>	24 (5,6)
	<i>IV</i>	113 (26,2)
Low-grade Infekt		68 (15,8)
MSIS +		14 (3,2)

Tab. 4.3 – Liste der im Rahmen der intra-operativen mikrobiologischen Diagnostik nachgewiesenen Keime.

Synovia-Aspirat	n (Kontamination)	Gewebe	n (Kontamination)	Sonikat	n (Kontamination)
<i>Staph. epidermidis</i>	13 (6)	<i>Staph. epidermidis</i>	13 (5)	<i>Staph. epidermidis</i>	10 (5)
<i>Staph. capitis</i>	5 (1)	<i>P. acnes</i>	9 (2)	<i>P. acnes</i>	8 (3)
<i>Staph. hominis ssp hominis</i>	4	<i>Staph. capitis</i>	4 (1)	<i>Ralstonia pickettii</i>	5 (5)
<i>Micrococcus luteus</i>	4 (3)	<i>Staph. aureus</i>	2	<i>Staph. haemolyticus</i>	4 (2)
<i>P. acnes</i>	3 (1)	<i>Staph. saccharolyticus</i>	2	<i>Staph. hominis ssp. hominis</i>	3 (2)
<i>Staph. saccharolyticus</i>	2	<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1)	<i>Staph. capitis</i>	2
<i>Corynebacterium spp.</i>	2 (1)	<i>P. avidum</i>	1	<i>P. avidum</i>	1
<i>Staph. caprae</i>	1	<i>Pantoea agglomerans</i>	1	<i>Staph. saccharolyticus</i>	1
<i>Staph. aureus</i>	1	<i>Staph. lugdunensis</i>	1	<i>Corynebacterium kroppenstedtii</i>	1
<i>Staph. warneri</i>	1	<i>Staph. hominis ssp. hominis</i>	1 (1)	<i>Staph. cohnii ssp. urealyticus</i>	1 (1)
<i>Staph. xylosum</i>	1	<i>Staph. warneri</i>	1 (1)	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (1)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	<i>E. coli</i>	1 (1)	<i>Bacillus cereus Gr.</i>	1 (1)
<i>Staph. haemolyticus</i>	1	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1)	<i>Staph. carnosus ssp. carnosus</i>	1 (1)
<i>Staph. carnosus ssp. carnosus</i>	1	<i>Bacillus cereus-Gr.</i>	1 (1)	<i>Dermabacter hominis</i>	1 (1)
		<i>Bacteroides eggertii</i>	1 (1)	<i>Micrococcus luteus</i>	1 (1)
		<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1)		
		<i>Corynebacterium glucuronolyticum</i>	1 (1)		

Unter Zusammenschau der erhobenen Befunde wurde in 68 Fällen (15,8%), entsprechend der oben beschriebenen Kriterien, eine antibiotische Therapie bei Verdacht auf eine *Low-grade* Infektion initiiert. In 12 Fällen (17,6% von 68 Fällen) wurde eine antibiotische Therapie, bzw. Prophylaxe ohne einen manifesten Keimnachweis, bzw. ohne Erfüllen der Kriterien (s.o.) begonnen (siehe Tab. 4.13 am Ende des Kapitels). Nach retrospektiver Anwendung der strengeren *MSIS*-Kriterien (s.o.) ergaben sich 14 (3,2%) *Low-grade* Infektionen.

In 14 Fällen konnte, nach negativer präoperativer Punktion, intraoperativ ein Keimnachweis erfolgen bzw. ergab sich eine positive Histologie, davon viermal in zwei verschiedenen Proben. In sieben Fällen erfolgte ein positiver intraoperativer Keimnachweis bzw. ergab sich eine positive Histologie, nach präoperativer *Punctio sicca*.

Die in der Stichprobe nachgewiesenen Keime sind in Tab. 4.3 aufgelistet. Am Häufigsten erfolgte der Nachweis von *Staph. epidermidis*. Der *Staph. epidermidis* Nachweis wurde auch am häufigsten als Kontamination gewertet.

4.1.3 Outcome – Re-Revisionen in der Gesamtstichprobe

Im Nachbeobachtungszeitraum bis einschließlich Juni 2019 wurden 63 der Hüften (14,6%) erneut revidiert. Ein Patient war wenige Monate nach Revision verstorben (lost-to-Follow-Up). In 66,7% der Fälle ($n=42$) erfolgte in der Re-Revision kein Keimnachweis. In 21 Fällen (33,3%) erfolgte eine septische Re-Revision, dabei wurde in drei Fällen (14,3%) der gleiche Erreger wie in der vorangegangenen Revision nachgewiesenen. Zwei der drei Fälle (Nachweis von *Staph. epidermidis*) waren beim ersten Nachweis als Kontamination gewertet worden. Der dritte Fall war bei Nachweis von *E. faecalis* bereits zuvor antibiotisch therapiert worden. Die Standzeiten betragen im Mittel 18,2 Monate ($SD=23,4$) für die aseptischen Re-Revisionen und 13,4 Monate ($SD=19,5$) für die septischen Re-Revisionen.

Tab. 4.4 – Postoperatives Outcome der Gesamtstichprobe (bis inklusive Juni 2019).

Re-Revision ***	n (%)	mean (SD)	min.-max.
	63 (14,6)		
aseptisch	42 (66,7)		
Standzeit (in Mo.)		18,2 (23,4)	0,0-76,0
septisch	21 (33,3)		
Standzeit (in Mo.)		13,4 (19,5)	0,0-70,0
gleicher Erreger	3 (14,3)		
*** 1 Fall lost-to-Follow-Up (verstorben)			

4.2 Erstrevisionen vs. Multiple Revisionen

4.2.1 Patientencharakteristika der Gruppen *Erstrevisionen vs. Multiple Revisionen*

Bei Betrachtung der allgemeinen Stichprobenmerkmale zeigen die zwei Gruppen „Erstrevisionen“ ($n=283$, 65,7%) und „multiple Revisionen“ ($n=148$, 34,3%) ein vergleichbares Bild. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede beim Mittelwertvergleich der Altersverteilung ($p=,528$), des *BMI*s ($p=,978$) sowie der laborchemischen Infektparameter (CRP $p=,715$, Leukozyten im BB $p=,688$). Auch die Geschlechterverteilung (männlich (m): 37,5% versus (vs.) 31,3%, weiblich (w): 64,3% vs. 68,2%) und das perioperative Risiko, erfasst mittels ASA-Score (ASA 1: 5,6% vs. 5,6%, ASA 2: 57,4% vs. 59,3%, ASA 3: 37,0% vs. 35,2%), zeigen keine wegweisenden Unterschiede auf. Die genauen Werte sind Tab. 4.5 zu entnehmen.

Tab. 4.5 – Patientencharakteristika der Erstrevisionen und multipel revidierten Hüften im Vergleich.

		Erstrevision n=283 (65,7%)	Multiple Revision n=148 (34,3%)	p-Wert
Alter (in Jahren)	<i>mean (SD)</i>	68,9 (12,5)	68,4 (11,6)	,528 **
	<i>min.-max.</i>	19,5-93,1	35,6-90,4	
Geschlecht	männlich	101 (35,7)	47 (31,8)	
	weiblich	182 (64,3)	101 (68,2)	
BMI (kg/qm)		233 (82,3)	127 (85,8)	,978 **
	<i>mean (SD)</i>	27,2 (4,7)	26,8 (5,6)	
	<i>min.-max.</i>	15,3-40,9	3,0-46,0	
ASA-Score		216 (76,3)	108 (73,0)	
	1	12 (5,6)	6 (5,6)	
	2	124 (57,4)	64 (59,3)	
	3	80 (37,0)	38 (35,2)	
Paraklinik				
CRP (mg/dl)		282 (99,6)	148 (100)	,715 **
	<i>mean (SD)</i>	7,9 (20,9)	6,7 (11,6)	
	<i>min.-max.</i>	0,1-250,0	0,3-116,0	
Leukozyten (/nl)		282 (99,6)	148 (100)	,688 **
	<i>mean (SD)</i>	7,3 (2,4)	7,1 (1,8)	
	<i>min.-max.</i>	2,0-27,2	2,8-14,4	
Alter bei PI (in Jahren)	<i>mean (SD)</i>	56,8 (13,1)	52,3 (14,6)	,002 *
	<i>min.-max.</i>	10,4-88,6	15,6-84,0	
Standzeit H-TEP (in Mo.)	<i>mean (SD)</i>	144,6 (97,9)	82,1 (80,2)	,000 *
	<i>min.-max.</i>	1-447	0,0-351,0	
* signifikant ($p<,05$)				
** nicht signifikant ($p\geq,05$)				

Das Alter bei Primärimplantation liegt bei den mehrfach revidierten Fällen signifikant unter dem der Erstrevisionen ($p=,002$). Auch die Standzeit der betrachteten H-TEP ist für die mehrfach revidierten Fälle signifikant kürzer als bei den Erstrevisionen ($p=,000$).

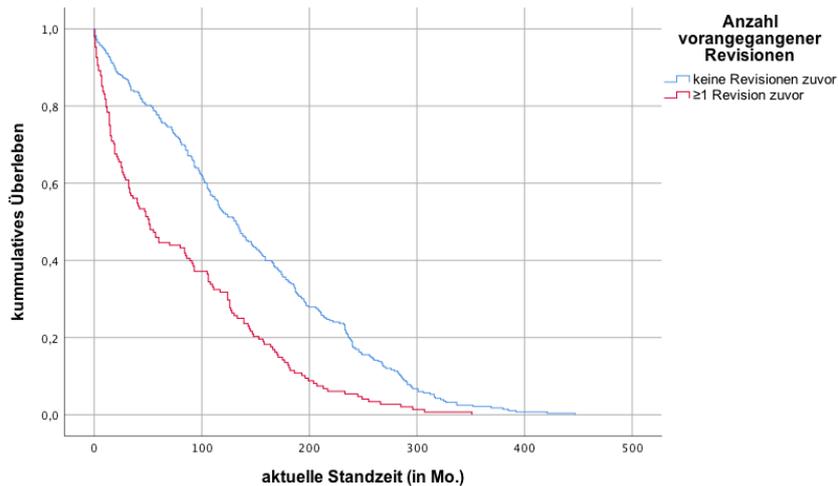


Abb. 4.3 – Überlebensanalyse: Standzeiten der primär- und multipel revidierten Hüften im Vergleich.

4.2.2 Intraoperative Diagnostik und *Low-grade* Infektionen im Gruppenvergleich

Für die multipel revidierten Fälle wurden intraoperativ signifikant häufiger Synovia-Aspirationen vorgenommen ($p=,024$).

Für die Häufigkeit der Entnahme von Gewebeproben ($p=,545$), Sonikation ($p=,916$) und histopathologischer Beurteilung ($p=,237$) ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Auftretenshäufigkeit positiver mikrobiologischer bzw. histopathologischer Befunde zwischen den beiden Gruppen, auch nicht in der Häufigkeit, in der diese Ergebnisse als Kontamination bewertet wurden.

In der Zusammenschau fiel in 50 Fällen (17,7%) der Erstrevisionen und in 18 Fällen (12,2%) der multiplen Revisionen der Entschluss zur antibiotischen Therapie bei Verdacht auf eine *Low-grade* Infektion. Hinsichtlich der Häufigkeit der antibiotischen Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=,164$). Von diesen erfüllten 9 Erstrevisionen (3,2%) bzw. 5 multipel revidierte Hüften (3,4%) retrospektiv die *MSIS*-Kriterien ($p=1,000$). Unter den antibiotisch therapierten Erstrevisionen fanden sich 12 Fälle (24% von 50 Fällen), in denen die Diagnose „*Low-grade* Infekt“ ausschließlich auf den Eindruck des Operateurs zurückging (siehe auch Tab. 4.13, am Ende des Kapitels).

Tab. 4.6 – Ergebnisse der intra-operativen mikrobiologischen Diagnostik der Erstrevisionen und multipel revidierten Hüften im Vergleich.

		Erstrevision n=283 (65,7%)	Multiple Revision n=148 (34,3%)	p-Wert
Aspirat	<i>kein</i>	78 (27,6)	26 (17,6)	,024 *
	<i>neg.</i>	187 (66,1)	109 (73,6)	
	<i>pos.</i>	18 (6,4)	13 (8,8)	,565 **
	<i>Kontamination</i>	10 (55,6)	6 (46,2)	,722 **
Gewebe	<i>kein</i>	21 (7,4)	8 (5,4)	,545 **
	<i>neg.</i>	238 (84,1)	128 (86,5)	
	<i>pos.</i>	24 (8,5)	12 (8,1)	1,000 **
	<i>Kontamination</i>	12 (50,0)	7 (58,3)	,732 **
Sonikat	<i>kein</i>	182 (64,3)	94 (63,5)	,916 **
	<i>neg.</i>	69 (24,4)	41 (27,7)	
	<i>pos.</i>	32 (11,3)	13 (8,8)	,358 **
	<i>Kontamination</i>	20 (62,5)	10 (76,9)	,492 **
Histologie (nach Krann und Morawietz)	<i>keine</i>	34 (12,0)	24 (16,2)	,237 **
	<i>I</i>	146 (51,6)	77 (52,0)	
	<i>II</i>	8 (2,8)	5 (3,4)	
	<i>III</i>	15 (5,3)	9 (6,1)	
	<i>IV</i>	80 (28,3)	33 (22,3)	
Low-grade Infekt		50 (17,7)	18 (12,2)	,164 **
MSIS +		9 (3,2)	5 (3,4)	1,000 **

* signifikant ($p < ,05$)
** nicht signifikant ($p \geq ,05$)

4.2.3 Outcome – Re-Revisionen im Gruppenvergleich

Bis einschließlich Juni 2019 wurden 24 (8,5%) der Erstrevisionen erneut revidiert. Die multiplen Revisionen zeigen eine Re-Revisionshäufigkeit von 26,4% ($n=39$). Dieser Unterschied zeigt sich hochsignifikant ($p=,000$).

Ein Keimnachweis erfolgte für die Erstrevisionen in sieben Fällen (2,5%) und für die multiplen Revisionen in 14 Fällen (9,5%). Dieser Unterschied zeigt sich jedoch nicht signifikant ($p=,784$). In zwei septischen Re-Revisionen der multipel revidierten Hüften erfolgte der Nachweis des gleichen Keims wie in der vorangegangenen Wechseloperation (*Staph. epidermidis* (zuvor Kontamination), *E. faecalis* (antibiotisch therapiert)). In einer septischen Re-Revision der Erstrevisionen erfolgte wie in der vorangegangenen Revision der Nachweis von *Staph. epidermidis* (zuvor als Kontamination gewertet).

Tab. 4.7 – Postoperatives Outcome der Erstrevisionen und multipel revidierten Hüften im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

		Erstrevision n=283 (65,7%)	Multiple Revision n=148 (34,3%)	p-Wert
Re-Revision ***		24 (8,5)	39 (26,4)	,000 *
aseptisch		17 (6,0)	25 (16,9)	
Standzeit (in Mo.)	mean (SD)	25,5 (28,8)	13,2 (17,7)	,122 **
	min.-max.	0,0-76,0	0,0-75,0	
septisch		7 (2,5)	14 (9,5)	
Standzeit (in Mo.)	mean (SD)	5,3 (6,9)	17,5 (22,5)	,338 **
	min.-max.	0,0-18,0	0,0-70,0	
Gleicher Erreger		1 (14,3)	2 (14,3)	

* signifikant ($p < ,05$)
** nicht signifikant ($p \geq ,05$)
*** 1 Fall lost-to-Follow-Up (verstorben)

Die Standzeiten bis zur Re-Revision betragen für die Erstrevisionen im Mittel 25,5 Monate ($SD=28,8$) für die aseptischen Re-Revisionen und 5,3 Monate ($SD=6,9$) für die septischen Re-Revisionen. Für die multipel revidierten Hüften ergaben sich Standzeiten von im Mittel 25,0 Monaten ($SD=16,9$) für die aseptischen Re-Revisionen und 17,5 Monaten ($SD=22,5$) für die septischen Re-Revisionen. Auch die Unterschiede in den Standzeiten zeigen im Mittelwertvergleich nicht signifikant (aseptisch: $p=,122$, septisch: $p=,338$).

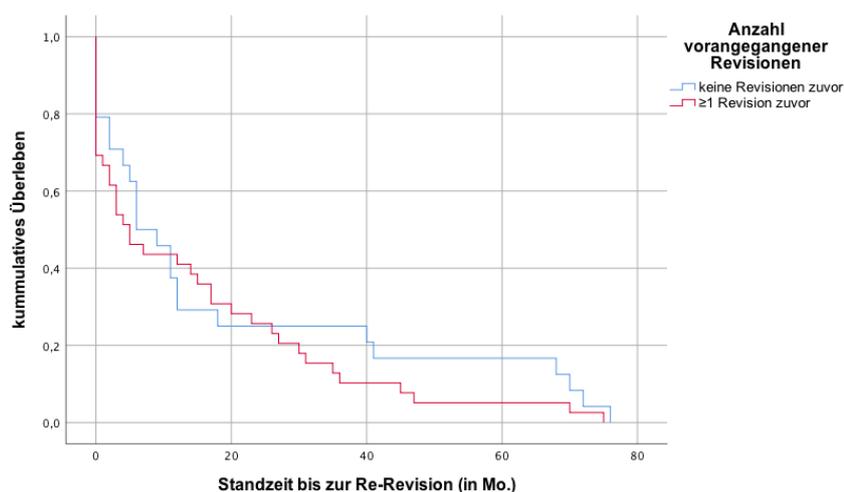


Abb. 4.4 – Überlebensanalyse: Standzeiten der primär- und multipel revidierten Fälle bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

4.3 Low-grade Infektion vs. aseptische Revision

4.3.1 Patientencharakteristika der Gruppen *Low-grade Infektion vs. aseptische Revision*

Im Vergleich der zwei Gruppen „antibiotisch behandelte *Low-grade* Infektion“ ($n=68$; 15,8%) und „nicht antibiotisch behandelte aseptische Revision“ ($n=363$, 84,2%) zeigt sich kein signifikanter Unterschied beim Mittelwertvergleich der Altersverteilung ($p=,785$). Die Geschlechterverteilung (m: 35,2% vs. 34,2%, w: 64,7% vs. 65,8%) zeigt keine, das perioperative Risiko, erfasst mittels ASA-Score (ASA 1: 7,7% vs. 5,1%, ASA 2: 50,0% vs. 59,6%, ASA 3: 42,3% vs. 35,3%), zeigt nur geringe Unterschiede auf. Die genauen Werte sind Tab. 4.8 zu entnehmen.

Der BMI liegt in der Gruppe der antibiotisch behandelten Fälle im Mittel signifikant über dem der aseptischen Fälle ($p=,014$). Auch das präoperative CRP zeigt sich unter den okkulten Infektionen signifikant höher ($p=,001$). Für die Leukozyten im BB ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=,960$).

Das Alter bei Primärimplantation liegt bei den antibiotisch behandelten Fällen mit im Mittel 58,3 Jahren signifikant über dem der aseptischen Fälle ($p=,046$). Unter den *Low-grade* Infektionen unterliefen 50 (73,5%) ihre Erstrevision, unter den aseptischen Fällen betrug die Zahl der Erstrevisionen 233 (64,2%).

Bezüglich der Standzeit der betrachteten H-TEP ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=,366$).

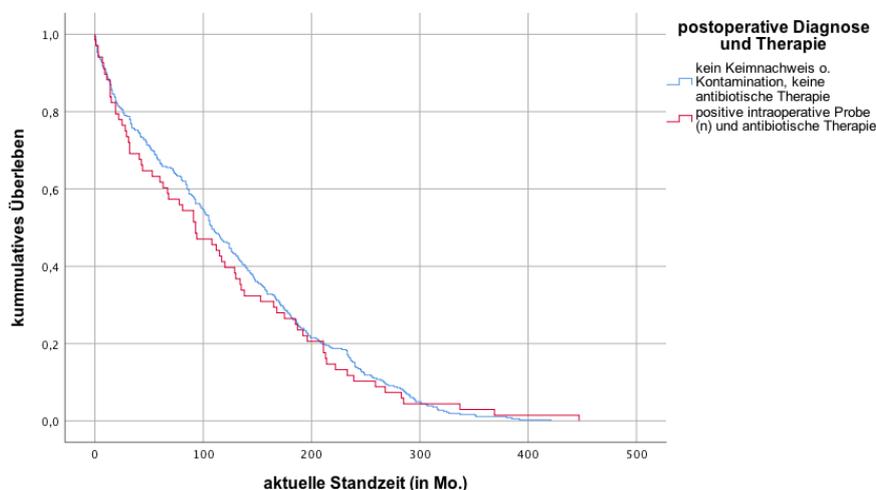


Abb. 4.5 – Überlebensanalyse: Standzeiten der postoperativ antibiotisch behandelten *Low-grade* Infekte und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fälle im Vergleich.

Tab. 4.8 – Patientencharakteristika der antibiotisch behandelten Low-grade Infekte und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fälle im Vergleich.

		Low-Grade Infekt n=68 (15,8%)	Aseptische Revision n=363 (84,2%)	p-Wert
Alter (in Jahren)	<i>mean (SD)</i>	69,5 (11,3)	68,6 (12,3)	,785 **
	<i>min.-max.</i>	40,8-92,2	19,5-93,1	
Geschlecht	männlich	24 (35,2)	124 (34,2)	
	weiblich	44 (64,7)	239 (65,8)	
BMI (kg/qm)		60 (88,2)	300 (82,6)	
	<i>mean (SD)</i>	28,6 (4,8)	27,0 (4,7)	,014 *
	<i>min.-max.</i>	19,6-39,0	15,3-46,0	
ASA-Score		52 (76,5)	272 (74,9)	
	1	4 (7,7)	14 (5,1)	
	2	26 (50,0)	162 (59,6)	
	3	22 (42,3)	96 (35,3)	
Paraklinik				
CRP (mg/dl)		68 (100)	362 (99,7)	
	<i>mean (SD)</i>	13,6 (26,6)	6,3 (16,0)	,001 *
	<i>min.-max.</i>	0,1-174,0	0,3-250,0	
Leukozyten (/nl)				
	<i>mean (SD)</i>	7,3 (2,3)	7,2 (1,8)	,960 **
	<i>min.-max.</i>	2,0-27,2	4,0-12,7	
Alter bei PI (in Jahren)	<i>mean (SD)</i>	58,3 (12,6)	54,7 (14,1)	,046 *
	<i>min.-max.</i>	16,9-81,8	10,4-88,6	
Erstrevisionen (n)		50 (73,5)	233 (64,2)	
Vorangegangene Revisionen (n)				
	1	9 (13,2)	81 (22,3)	
	2	4 (5,9)	23 (6,3)	
	3	3 (4,4)	17 (4,7)	
	4	1 (1,5)	5 (1,4)	
	≥5	1 (1,5)	4 (1,1)	
Standzeit H-TEP (in Mo.)	<i>mean (SD)</i>	115,4 (100,9)	124,6 (96,1)	,366 **
	<i>min.-max.</i>	0,0-447,0	0,0-421,0	
* signifikant (p<,05)				
** nicht signifikant (p≥,05)				

4.3.2 Outcome – Re-Revisionen im Gruppenvergleich

Im Nachbeobachtungszeitraum wurden 14 (20,6%) der antibiotisch therapierten Fälle erneut revidiert. Die aseptischen Fälle zeigen eine Re-Revisionshäufigkeit von 13,5% (n=49). Dieser Unterschied zeigt sich statistisch nicht signifikant (p=,136).

In vier der antibiotisch behandelten Hüften (5,9%) erfolgte in der Re-Revision ein Keimnachweis. Für die nicht-antibiotisch behandelten Hüften konnte in 17 Fällen (4,7%) ein

Keimnachweis in der Re-Revision erfolgen. In drei septischen Re-Revisionen beider Gruppen erfolgte der Nachweis des gleichen Keims wie in der vorangegangenen Wechseloperation (*Low-grade* Infekt: *E. faecalis*, aseptische Revision: 2x *Staph. epidermidis*).

Die septische/aseptische Re-Revisionshäufigkeit zeigt sich statistisch nicht abhängig von der zuvor erfolgten Wertung als *Low-grade* Infektion ($p=,757$).

Eine vollständige Übersicht über die als aseptisch gewerteten re-revidierten Fälle inklusive intraoperativer Diagnostik und Re-Revisionsursache findet sich in Tab. 4.14 am Ende des Kapitels.

Tab. 4.9 – Postoperatives Outcome der antibiotisch behandelten *Low-grade* Infekte und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fälle im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

		Low-grade Infekt n=68 (15,8%)	Aseptische Revision n=363 (84,2%)	p-Wert
Re-Revision		14 (20,6)	49 (13,5) ***	,136 **
aseptisch		10 (14,7)	32 (8,8)	
<i>Standzeit (in Mo.)</i>	<i>mean (SD)</i>	28,4 (30,7)	15,0 (20,1)	,223 **
	<i>min.-max.</i>	0,0-76,0	0,0-75,0	
septisch		4 (5,9)	17 (4,7)	
<i>Standzeit (in Mo.)</i>	<i>mean (SD)</i>	11,3 (13,5)	13,9 (20,9)	,927 **
	<i>min.-max.</i>	0,0-27,0	0,0-70,0	
<i>gleicher Erreger</i>		1 (25,0)	2 (11,8)	

* signifikant ($p<,05$)
** nicht signifikant ($p\geq,05$)
*** 1 Fall lost-to-Follow-Up (verstorben)

Die Standzeiten bis zur Re-Revision betragen für die *Low-grade* Infektionen im Mittel 28,4 Monate ($SD=30,7$) für die aseptischen Re-Revisionen und 11,3 Monate ($SD=13,5$) für die septischen Re-Revisionen.

Für die nicht antibiotisch behandelten Hüften ergaben sich Standzeiten von im Mittel 15,0 Monaten ($SD=20,1$) für die aseptischen Re-Revisionen und 13,9 Monaten ($SD=20,9$) für die septischen Re-Revisionen. Auch die Unterschiede in den Standzeiten zeigen sich im Mittelwertvergleich nicht signifikant (aseptisch: $p=,223$, septisch: $p=,927$).

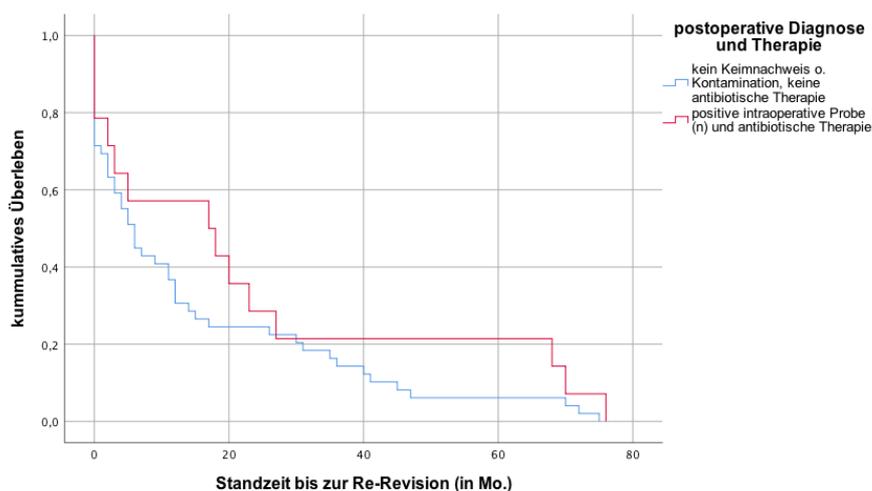


Abb. 4.6 – Überlebensanalyse: Standzeiten der postoperativ antibiotisch behandelten Low-grade Infektionen und der nicht antibiotisch behandelten aseptischen Fällen bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

In insgesamt 124 Fällen erfolgte ein Keimnachweis. Für 56 Fälle (45,2%) war ein Keimnachweis erfolgt, der als Kontamination gewertet wurde (nicht antibiotisch behandelt). Für 12 (21,4%) dieser Fälle erfolgte eine Re-Revision (aseptisch: $n=7$ (12,5%), septisch: $n=5$ (8,9%)). Beim Vergleich des Outcomes der antibiotisch behandelten *Low-grade* Infekte mit dem der als Kontamination gewerteten Fälle zeigt sich keine statistisch signifikante Abhängigkeit des Outcomes (Re-Revision ja oder nein) von der antibiotischen Therapie ($p=1,000$). Es lässt sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Auftretenshäufigkeit a-/septischer Re-Revisionen und der (nicht) vorangegangenen antibiotischen Therapie nachweisen ($p=,683$).

Tab. 4.10 – Postoperatives Outcome der antibiotisch behandelten Low-grade Infekte und der nicht antibiotisch behandelten Fälle trotz unerwartetem Keimnachweis bei Wertung als Kontamination (bis inklusive Juni 2019).

		Low-grade Infekt n=68 (54,8%)	Kontamination n=56 (45,2%)	p-Wert
Re-Revision		14 (20,6)	12(21,4)	1,000 **
aseptisch		10 (14,7)	7 (12,5)	
Standzeit (in Mo.)	mean (SD)	28,4 (30,7)	21,6 (26,3)	,669 **
	min.-max.	0,0-76,0	0,0-75,0	
septisch		4 (5,9)	5(8,9)	
Standzeit (in Mo.)	mean (SD)	11,3 (13,5)	10,4 (19,5)	1,000 **
	min.-max.	0,0-27,0	0,0-45,0	
gleicher Erreger		1 (25,0)	2 (40,0)	

* signifikant ($p<,05$)

** nicht signifikant ($p\geq,05$)

Hinsichtlich der Standzeiten zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den antibiotisch vorbehandelten und den nicht antibiotisch vorbehandelten Re-Revisionen (aseptische Re-Revision: $p=,669$; septische Re-Revision: $p=1,000$).

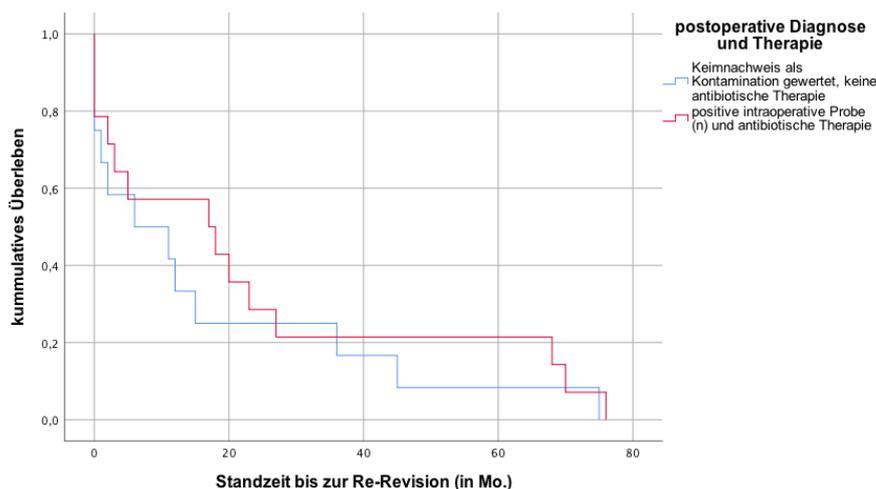


Abb. 4.7 – Überlebensanalyse: Standzeiten der postoperativ antibiotisch behandelten Low-grade Infekte mit den nicht antibiotisch behandelten Fällen mit positiver intraoperativer Probe, gewertet als Kontamination bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

4.4 Low-grade Infektionen MSIS positiv vs. MSIS negativ

4.4.1 Patientencharakteristika der Gruppen Low-grade Infektionen MSIS pos. vs. MSIS neg.

Nach Anwendung der MSIS-Kriterien zeigen sich 14 (20,6%) MSIS positive (MSIS+) und 54 (79,4%) MSIS negative (MSIS-) Low-grade Infekte. Bezüglich der allgemeinen Stichprobenmerkmale lassen sich anteilig keine entscheidenden Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede beim Mittelwertvergleich der Altersverteilung ($p=,358$), des BMIs ($p=,235$) sowie der laborchemischen Infektparameter (CRP: $p=,791$, Leukozyten im BB: $p=,067$). Die Geschlechterverteilung (m: 35,7% vs. 35,2%, w: 64,3% vs. 64,8%) zeigt keine wegweisenden Unterschiede auf. Hinsichtlich des perioperativen Risikos (ASA 1: 0% vs. 9,8%, ASA 2: 45,5% vs. 51,2%, ASA 3: 54,5% vs. 39,0%) zeigen sich die nach MSIS-Kriterien positiven Fälle als häufiger multipel vorerkrankt. Die genauen Werte sind Tab. 4.11 zu entnehmen.

Für das Alter bei Primärimplantation und die Standzeit der betrachteten H-TEP zeigen sich im Mittelwertvergleich jeweils keine signifikanten Unterschiede (Alter bei PI: $p=,448$; Standzeit H-TEP: $p=,832$, Abb. 4.8).

Tab. 4.11 – Patientencharakteristika der antibiotisch behandelten Low-grade Infekte – mit (MSIS+) und ohne (MSIS-) Erfüllen der MSIS-Kriterien – im Vergleich.

		MSIS + n=14 (20,6%)	MSIS – n=54 (79,4%)	p-Wert
Alter (in Jahren)	<i>mean (SD)</i>	72,0 (10,4)	68,9 (11,5)	,358 **
	<i>min.-max.</i>	43,4-90,4	40,8-92,2	
Geschlecht	männlich	5 (35,7)	19 (35,2)	
	weiblich	9 (64,3)	35 (64,8)	
BMI (kg/qm)		11 (78,6)	49 (90,7)	
	<i>mean (SD)</i>	27,0 (3,6)	28,9 (4,9)	,235 **
	<i>min.-max.</i>	21,4-33,0	19,6-39,0	
ASA-Score		11 (78,6)	41 (75,9)	
	1	0	4 (9,8)	
	2	5 (45,5)	21 (51,2)	
	3	6 (54,5)	16 (39,0)	
Paraklinik				
CRP (mg/dl)		14 (100)	54 (100)	
	<i>mean (SD)</i>	25,6 (52,1)	10,5 (13,4)	,791 **
	<i>min.-max.</i>	0,7-174,0	0,1-57,8	
Leukozyten (/nl)				
	<i>mean (SD)</i>	8,0 (1,9)	7,0 (1,7)	,067 **
	<i>min.-max.</i>	5,5-12,5	4,0-12,7	
Alter bei PI (in Jahren)	<i>mean (SD)</i>	60,6 (9,0)**	57,7 (13,3)**	,448
	<i>min.-max.</i>	42,4-72,4	16,9-81,9	
Erstrevisionen (n)		9 (64,3)	41 (75,9)	
Vorangegangene Revisionen (n)				
	1	3 (21,4)	6 (11,1)	
	2	1 (7,1)	4 (7,4)	
	3	1 (7,1)	2 (3,7)	
	4	0	1 (1,9)	
	≥5	0	1 (1,9)	
Standzeit H-TEP (in Mo.)	<i>mean (SD)</i>	119,4 (101,0)	114,3 (101,7)	,832 **
	<i>min.-max.</i>	3,0-337,0	0,0-447,0	

* signifikant ($p<,05$)

** nicht signifikant ($p\geq,05$)

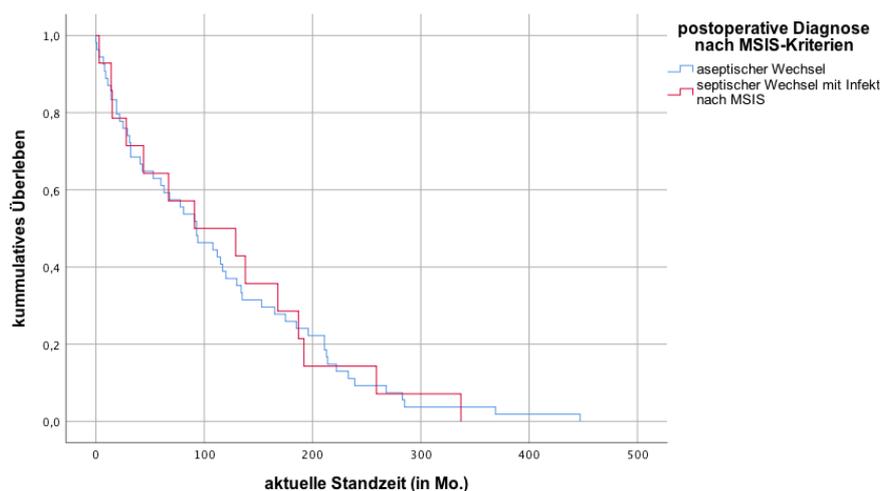


Abb. 4.8 – Überlebensanalyse: Standzeiten der antibiotisch behandelten Low-grade Infekte – mit (MSIS+) und ohne (MSIS-) Erfüllen der MSIS-Kriterien – im Vergleich.

4.4.2 Outcome – Re-Revisionen im Gruppenvergleich

Von den 14 nach *MSIS* positiven Fällen wurden bis einschließlich Juni 2019 vier (28,6%) erneut revidiert. Die nach *MSIS* negativen Fälle zeigen eine Re-Revisionshäufigkeit von nur 18,5% ($n=10$). Dieser Unterschied zeigt sich statistisch nicht signifikant ($p=,464$).

Ein Keimnachweis erfolgte für die *MSIS* positiven Fälle in einem Fall (7,1%) und für die *MSIS* negativen Fälle in drei Fällen (5,6%). In einer septischen Re-Revision der *MSIS* positiven Hüften erfolgte der Nachweis des gleichen Keims, wie in der vorangegangenen Wechseloperation. Die septische/aseptische Re-Revisionshäufigkeit zeigt sich statistisch nicht abhängig vom Erfüllen der *MSIS*-Kriterien ($p=1,000$).

Tab. 4.12 – Postoperatives Outcome der antibiotisch behandelten Low-grade Infekte – mit (MSIS+) und ohne (MSIS-) Erfüllen der MSIS-Kriterien – im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

		MSIS + n=14 (20,6%)	MSIS – n=54 (79,4%)	p-Wert
Re-Revision		4 (28,6)	10 (18,5)	,464 **
aseptisch		3 (21,4)	7 (13,0)	
	Standzeit (in Mo.)	mean (SD)	26,0 (30,3)	,425 **
		min.-max.	3,0-76,0	
septisch		1 (7,1)	3 (5,6)	
	Standzeit (in Mo.)	mean (SD)	6,0 (10,4)	,157 **
		min.-max.	0,0-18,0	
gleicher Erreger		1 (100)	0	

* signifikant ($p<,05$)
** nicht signifikant ($p\geq,05$)
*** konstant, nur 1 Fall

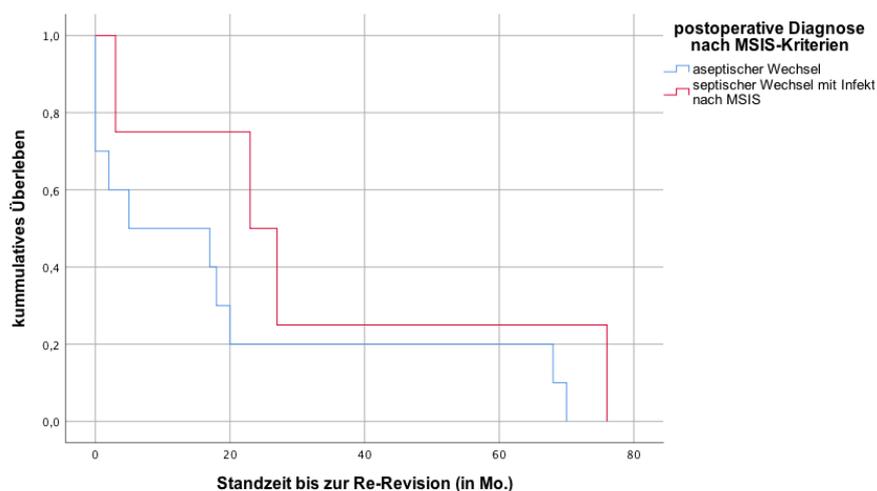


Abb. 4.9 – Überlebensanalyse: Standzeiten der antibiotisch behandelten Low-grade Infekte – mit (MSIS+) und ohne (MSIS-) Erfüllen der MSIS-Kriterien – bis zur Re-Revision im Vergleich (bis inklusive Juni 2019).

Die Standzeiten bis zur Re-Revision betragen für *MSIS* positive Hüften im Mittel 34,0 Monate ($SD=37,7$) für die aseptischen Re-Revisionen und 27,0 Monate (konstant, einzelner Fall) für die septische Re-Revision. Die *MSIS* negativen Hüften erreichten Standzeiten von im Mittel 26,0 Monaten ($SD=30,3$) für die aseptischen Re-Revisionen und 6,0 Monaten ($SD=10,4$) für die septischen Re-Revisionen. Auch die Unterschiede in den Standzeiten zeigen sich im Mittelwertvergleich nicht signifikant (aseptisch: $p=,425$, septisch: $p=,157$).

Insgesamt sind diese Ergebnisse aufgrund der kleinen Stichprobengröße jedoch nur bedingt verwertbar.

4.5 Die Häufigkeit des okkulten *Low-grade* Infekts

Bei Testung der Häufigkeit des *Low-grade* Infekts nach *EBJIS*-Kriterien (s.o., 15,8%), gegen die in der herangezogenen aktuellen Literatur beschriebenen Häufigkeit (13% (1,45–49), siehe auch Kapitel 1.3) mittels *Binomial-Test*, zeigt sich für die Gesamtstichprobe kein signifikanter Unterschied ($p=,053$). Auch unter retrospektiver Anwendung der strengeren *MSIS*-Kriterien (3,2%) zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=,257$) zur in der Literatur beschriebenen Häufigkeit (4% (1,45–49)).

Der Unterschied zwischen der Häufigkeit von *Low-grade* Infektionen unter den Erstrevisionen (17,7%) und der in der Literatur beschriebenen Häufigkeit (13%) zeigt sich signifikant ($p=,015$). Bezüglich der *MSIS*-Kriterien (3,2% vs. 4%) zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p=,032$).

Für die multipel revidierten Hüften zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied für die Häufigkeit von *Low-grade* Infektionen nach *EBJIS*- (12,2%, $p=,440$) bzw. nach *MSIS*-Kriterien (3,4%, $p=,456$), im Vergleich mit der Literatur.

4.6 Ergänzende Tabellen

Tab. 4.13: Alle postoperativ als Infekt gewerteten Patienten – Pat.-Nr. (a: multiple Revisionen, b: primäre Revision), Vor-Eingriff (–: <5 Jahre; +: >5 Jahre), prä-/ intraoperative Diagnostik (0: nicht erfolgt, –: negativ, +: positiv, *: Punctio sicca/Kontamination), intra-OP Gewebe (positiv/gesamt), Histologie (Typ I-IV nach Krenn und Morawietz, 0: nicht erfolgt), Re-Revision (0: keine, +: septisch, –: aseptisch).

Pat. Nr.	Zeit bis Vor-Eingriff (Mo.)	Prä-OP Punktion	Prä-OP Biopsie	CRP	Leukos (BB)	Intra-OP Aspirat	Intra-OP Mibi Gewebe	Intra-OP Gewebe +/- ges.	Intra-OP Sonikat	Intra-OP Histologie	Infekt (nach MSIS)	Re-Revision	Zeit bis Re-Revision (Mo.)	Procedere Re-Revision
18a	168,0	–	0	116,0	5,9	–	<u>E. faecalis</u>	1/3	<u>E. faecalis</u>	III	+	+ / E. faecalis, Staph. aureus	27,0	Girdlesteanlage, zweizeitiger Wechsel
85a	25,0	0	–	7,1	7,4	0	–	0/2	0	III	–	+ / Staph. epidermidis	0,0	Débridement, GP-Wechsel
23a	8,0	0	0	6,9	7,7	0	–	0/4	–	II	–	–	2,0	Plattenosteosynthese mit LISS-Platte
110a	9,0	0	0	24,6	8,7	Staph. saccharolyticus	–	0/3	0	I	–	0		
109a	130,0	–	0	6,6	4,9	Staph. epidermidis, Micrococcus luteus	–	0/2	0	I	–	0		
122a	19,0	0	0	3,5	7,2	–	–	0/2	0	III	–	+ / Histologie II	0,0	Débridement und Spülung
111a	3,0	0	0	7,3	12,5	Staph. epidermidis	Staph. epidermidis	1/5	0	IV	+	–	23,0	Pfannenwechsel (mit Reko-Ring)
58a	3,0	0	0	20,8	8,5	–	–	0/2	–	II	–	–	17,0	Kopf-Inlay-Wechsel
159a	15,0	–	0	17,9	8,1	P. acnes, Staph. capitis	P. acnes	3/3	0	II	+	0		
107a	22,0	0	0	2,5	9,0	0	P. acnes	1/2	0	IV	–	0		
162a	213,0	0	0	11,0	7,4	–	Pantoea agglomerans	1/1	Staph. hominis	I	–	0		
64a	7,0	0	0	19,2	7,0	Staph. capitis	–	0/2	0	IV	–	0		
119a	175,0	–	0	36,5	8,1	0	–	0/2	0	III	–	–	0,0	Osteosynthese, Kopfwechsel

4. Ergebnisse

93a	14,0	0	0	8,8	7,8	Staph. xylosum, Staph. capitis	Staph. lugdunensis	3/3	Staph. lugdunensis	II	+	0		
138a	14,0	–	0	3,9	7,7	Staph. caprae	–	0/2	0	I	–	0		
132a	28,0	0	0	7,6	6,2	Staph. epidermidis	Staph. epidermidis	2/2	0	IV	+	–	3,0	Pfannenwechsel
164a	32,0	–	0	6,1	7,5	–	–	0/1	Lactococcus lactis, Strep. parasanguinis, Staph. equorum	I	–	–	20,0	Pfannenwechsel
170a	0,0	–	–	25,2	4,0	Staph. epidermidis	–	0/1	0	0	–	0		
273b	11,0	0	0	7,0	6,5	–	Staph. capitis	1/3	0	III	–	0		
72b	185,0	0	0	0,4	7,5	–	Staph. aureus, Staph. capitis	1/2	–	I	–	0		
117b**	91,0	–	0	4,3	5,9	–	–	0/2	–	I	–	0		
300b	165,0	0	0	17,0	7,8	Micrococcus luteus	0	0/0	–	0	–	0		
106b**	93,0	*	0	5,7	10,5	0	–	0/2	0	IV	–	0		
4b	268,0	0	0	0,8	4,7	–	Bacillus cereus Gr.	1/2	–	I	–	0		
244b**	63,0	0	0	0,1	5,7	–	–	0/1	0	IV	–	–	68,0	Pfannenwechsel
188b	91,0	0	0	1,2	5,9	Staph. haemolyticus, Staph. hominis ssp hominis, Staph. saccharolyticus	Staph. saccharolyticus	1/3	Staph. epidermidis, Staph. capitis	I	+	0		
42b	44,0	0	0	13,0	9,5	0	P. avidum	1/3	P. avidum	IV	+	0		
125b	78,0	*	0	1,7	5,9	–	–	0/3	Staph. haemolyticus	III	–	0		
133b	29,0	0	0	4,4	12,7	Staph. capitis	–	0/1	P. acnes	III	–	0		
107b	81,0	–	0	3,9	7,3	Staph. epidermidis	–	0/2	0	IV	–	0		
185b	214,0	–	0	36,4	8,5	–	–	0/2	0	III	–	0		
5b**	196,0	0	0	35,4	7,5	0	–	0/2	–	0	–	0		
212b	43,0	0	0	6,5	6,0	–	–	0/1	–	II	–	0		
305b	187,0	0	0	1,1	7,1	–	Staph. epidermidis	1/2	Staph. epidermidis, Staph. haemolyticus	I	+	–	76,0	Einzeitiger H-TEP- Wechsel
169b	120,0	–	0	57,8	6,9	–	Staph. aureus	1/1	Staph. hominis,	IV	–	–	5,0	Pfannenwechsel

4. Ergebnisse

									Dermabacter hominis					(Tripolar)
6b	112,0	0	0	5,2	5,4	–	–	0/1	Staph. epidermidis, Staph. haemolyticus	0	–	0		
1b	233,0	0	0	6,9	7,9	0	–	0/2	Staph. hominis, Dermabacter hominis	I	–	0		
110b**	369,0	0	0	0,7	6,7	–	–	0/1	0	I	–	0		
56b	259,0	0	0	2,3	9,2	–	Staph. saccharolyticus	2/3	Staph. saccharolyticus, P. acnes	I	+	0		
108b	285,0	0	0	1,0	6,3	0	Enterococcus faecalis, E coli, Enterobacter aerogenes, Citrobacter koseri	1/1	0	IV	–	0		
318b	222,0	–	0	23,8	7,5	0	–	0/2	0	III	–	–	70,0	Pfannenwechsel
313b	19,0	0	0	2,6	5,1	0	–	0/1	Staph. capitis	II	–	0		
187b	129,0	–	0	0,8	8,2	–	P. acnes	1/4	P. acnes	I	+	0		
245b**	447,0	0	0	1,6	5,5	0	–	0/1	0	I	–	0		
319b	138,0	–	0	174,0	9,9	–	Staph. epidermidis	1/2	0	II	+	0		
291b	153,0	0	0	0,4	6,4	–	–	0/3	Bacillus cereus Gr.	I	–	0		
168b	108,0	0	0	8,5	7,6	–	–	0/3	0	III	–	0		
222b	1,0	0	0	3,5	11,4	Staph. epidermidis	–	0/1	0	I	–	0		
119b**	211,0	0	0	4,9	5,8	–	–	0/2	0	I	–	0		
279b	239,0	–	0	3,9	5,7	Staph. capitis, Staph. epidermidis	0	0/0	0	0	–	0		
207b	31,0	*	0	5,4	6,0	Staph. carnosus ssp carnosus	–	0/3	0	I	–	0		
54b	14,0	*	0	0,9	4,6	–	–	0/2	–	III	–	0		
134b	53,0	*	0	48,6	7,0	0	P. acnes	1/1	0	IV	–	0		
254b	134,0	*	0	38,7	6,8	Micrococcus luteus	–	0/1	0	IV	–	0		
226b	41,0	*	0	1,2	4,6	–	–	0/2	Staph. epidermidis	IV	–	0		

4. Ergebnisse

109b**	117,0	0	0	0,6	4,0	–	–	0/2	0	IV	–	0		
303b	32,0	0	0	4,3	4,5	Staph. hominis ssp hominis	P. acnes	1/4	–	I	–	+ / Corynebacterium spp.	18,0	zweizeitiger Wechsel
118b**	115,0	0	0	0,9	6,7	0	–	0/1	0	IV	–	0		
116b**	283,0	0	0	3,3	7,2	0	–	0/1	0	I	–	0		
27b	94,0	0	0	2,5	9,4	0	–	0/1	P. acnes, Corynebacterium kroppenstedtii	0	–	0		
269b	192,0	0	0	7,2	8,3	Staph. epidermidis	Staph. epidermidis	1/2	0	III	+	0		
189b	93,0	0	0	2,1	8,7	P. acnes, Staph. aureus	–	0/2	0	II	–	0		
309b	67,0	0	0	1,1	7,5	Staph. epidermidis	–	0/1	Staph. epidermidis, Staph. hominis ssp hominis	III	+	0		
2b**	135,0	*	0	2,0	8,7	0	–	0/5	0	IV	–	0		
18b	337,0	0	0	0,7	5,5	–	P. acnes, Staph. epidermidis	3/5	P. acnes	I	+	0		
243b	211,0	0	0	22,0	7,7	–	Bacteroides eggerthii	1/1	0	I	–	0		
274b	60,0	P. acnes *	–	10,5	5,6	0	Staph. hominis ssp hominis	1/3	0	I	–	0		
3b**	68,0	*	0	4,8	5,5	–	–	0/4	–	I	–	0		

** antibiotische Prophylaxe ohne Keimnachweis aufgrund des makroskopischen intra-operativen Befundes, hier gewertet als Infekt.

4. Ergebnisse

Tab. 4.14: Alle postoperativ als aseptisch gewerteten Patienten mit Re-Revision – Pat.-Nr. (a: multiple Revisionen, b: primäre Revision), prä-/intraoperative Diagnostik (0: nicht erfolgt, -: negativ, +: positiv, *: Punctio sicca/Kontamination), intra-OP Gewebe (positiv/gesamt), Histologie (Typ I-IV nach Krenn und Morawietz, 0: nicht erfolgt), Re-Revision (+: septisch, -: aseptisch).

Pat. Nr.	Zeit bis Vor-Eingriff (Mo.)	Prä-OP Punktion	Prä-OP Biopsie	CRP	Leukos (BB)	Intra-OP Aspirat	Intra-OP Mibi Gewebe	Intra-OP Gewebe +/- ges.	Intra-OP Sonikat	Intra-OP Histologie	Intra-OP Kontamination / Histologie	Re-Revision	Zeit bis Re-Revision (Mo.)	Procedere Re-Revision
12a	7,0	0	0	0,3	7,5	-	-	0/1	-	0		-	4,0	Pfannenwechsel
32a	307,0	0	0	0,3	6,5	0	-	0/1	-	I		-	35,0	Schraubenentfernung
100a	181,0	0	0	4	9	-	-	0/2	0	I		-	5,0	Pfannenwechsel (mit TMT-Wedge)
90a	27,0	0	0	10,9	6,1	-	0	0/0	0	0		-	17,0	Pfannenwechsel
117a	7,0	-	0	0,3	4,3	-	-	0/2	-	IV		+ / Staph. epidermidis, Staph. haemolyticus	14,0	Girdlestone-anlage, zweizeitiger Wechsel
118a	296,0	0	0	0,9	6,3	-	-	0/3	-	I		+ (klinischer V.a. Frühinfekt)	0,0	Spülung, Débridement
35a	2,0	0	0	0,6	2,8	-	-	0/1	Staph. epidermidis	0	*	+ / Staph. epidermidis	1,0	Pfannenwechsel (Polarcup)
143a	0,0	-	0	8,5	12,9	-	-	0/1	0	0		+ / Proteus mirabilis	70,0	Kopf-Inlay-Wechsel
11a	193,0	0	0	35	7	0	-	0/4	-	0		-	0,0	Kopf-Inlay-Wechsel
20a	1,0	-	-	3,8	6,5	-	-	0/3	-	I		-	7,0	Wechsel des proximalen Teils des Revitanschafes
9a	11,0	0	0	1,9	5,7	-	-	0/2	P. acnes	I	*	-	15,0	Einzeitiger H-TEP-Wechsel
112a	111,0	-	0	6,3	8,2	-	-	0/3	Micrococcus luteus	I	*	-	36,0	Spülung, Débridement
54a	93,0	0	0	6,6	8,3	-	-	0/2	0	I		-	5,0	Kopf-Inlay-Wechsel
31a	48,0	0	0	6,2	6,9	-	-	0/3	0	I		-	0,0	Spülung, Débridement

4. Ergebnisse

82a	128,0	0	0	2	5,7	0	-	0/3	0	I		+ / Staph. epidermidis	47,0	Girdlestone-anlage, zweizeitiger Wechsel
103a	245,0	0	0	5,4	5,3	-	-	0/2	0	I		-	0,0	Pfannenwechsel (mit Burch-Schneider-Ring, Augmentat)
124a	60,0	-	0	9,1	4,9	-	-	0/2	0	IV		+ / Staph. hominis, Staph. warnerii	12,0	Girdlestone-anlage, zweizeitiger Wechsel
146a	14,0	0	0	2,4	6,1	-	Staph. epidermidis	1/1	0	IV	*	-	75,0	Pfannenwechsel (Individualpfanne)
126a	19,0	0	0	2,3	8,5	-	-	0/2	0	I		-	2,0	Kopf-Inlay-Wechsel
114a	40,0	0	0	14,8	7	-	-	0/2	0	I		-	31,0	Schaftwechsel, Osteosynthese
62a	57,0	0	0	3,6	8,9	-	-	0/1	-	0		-	0,0	Pfannenwechsel (mit Burch-Schneider-Ring)
78a	70,0	0	0	18,5	9,7	0	-	0/1	0	II	*	+ / Staph. epidermidis, P. acnes	0,0	Pfannenwechsel
14a	126,0	0	0	0,7	8,3	-	-	0/4	-	I		-	3,0	Kopf-Inlay-Wechsel
96a	217,0	0	0	21,2	6	0	-	0/2	0	0		-	0,0	Einzeitiger H-TEP-Wechsel (Femurersatz)
133a	33,0	0	0	24	6,6	-	-	0/2	0	I		-	30,0	Einzeitiger H-TEP-Wechsel
30a	2,0	0	0	4,4	6,3	-	-	0/2	Ralstonia pickettii	I	*	+ / Staph. lugdunensis	45,0	Pfannenwechsel
68a	92,0	-	0	1,3	8,2	-	0	0/0	-	I		+ / Peptostreptococcus micros, Histologie III	26,0	Girdlestone-anlage, zweizeitiger Wechsel
98a	105,0	0	0	0,9	8,3	-	-	0/2	0	I		+ / E. faecalis, Staph. epidermidis	0,0	Einzeitiger H-TEP-Wechsel
75a	26,0	-	0	5,3	6,1	-	-	0/2	0	0		+ / E. coli,	3,0	Kopf-Inlay-

4. Ergebnisse

												Histologie II		Wechsel
33a	0,0	0	0	3,8	6,8	0	–	0/2	–	I		–	0,0	Pfannenwechsel
39b	126,0	0	0	13,9 0	9,17	–	–	0/3	–	I		–	0,0	Kopf-Inlay- Wechsel
31b	260,0	0	0	2,00	6,30	–	–	0/3	Staph. hominis ssp hominis	IV	*	+ / E. faecalis	0,0	Pfannenwechsel
170b	5,0	0	0	7,30	5,60	–	–	0/2	0	IV		–	40,0	Einzeitiger H-TEP- Wechsel
219b	72,0	0	0	1,60	6,00	–	–	0/1	0	0		–	72,0	Pfannenwechsel (mit Verschraubung)
8b	114,0	0	0	2,10	5,80	–	–	0/3	–	I		–	12,0	Schaftwechsel
299b	124,0	–	0	2,10	7,20	–	Staph. epidermidis	1/2	0	I	*	–	0,0	Pfannenwechsel
165b	141,0	–	0	4,00	7,30	0	–	0/3	Staph. epidermidis	IV	*	+ / Staph. epidermidis, Staph. simulans	6,0	Girdlestone- anlage, zweizeitiger Wechsel
163b	85,0	0	0	12,9 0	6,80	0	–	0/2	0	I		–	6,0	Pfannenwechsel (mit Cup-Cage- Konstrukt)
136b	157,0	0	0	2,60	6,20	–	–	0/3	0	I		–	9,0	Entfernen Osteosynthese- material
304b	84,0	0	0	0,70	4,70	Micrococcus luteus	–	0/1	–	I	*	–	11,0	Einzeitiger H-TEP- Wechsel, Osteosynthese
68b	146,0	–	0	2,30	12,40	–	–	0/1	Ralstonia pickettii	IV	*	–	12,0	Pfannenwechsel
311b	101,0	0	0	4,50	9,20	–	–	0/2	–	IV		–	6,0	Kopf-Inlay- Wechsel
252b	235,0	0	0	3,00	6,70	–	–	0/3	0	IV		+ / Histologie II	11,0	Girdlestone- anlage, zweizeitiger Wechsel
204b	134,0	0	0	2,60	5,20	–	–	0/2	0	I		+ / Paenibacillus pabuli	0,0	Kopf-Inlay- Wechsel
44b	80,0	0	0	4,70	8,00	–	–	0/2	0	I		+ / Staph. epidermidis	0,0	Spülung, Débridement
67b	178,0	0	0	67,7 0	4,60	–	–	0/1	–	0		+ / Staph. aureus MRSA,	2,0	Girdlestone- anlage,

4. Ergebnisse

												Histologie II		zweizeitiger Wechsel
223b	8,0	0	0	1,70	6,10	-	-	0/2	0	I		-	41,0	Plattenosteo- synthese, Cerclage
10b	197,0	0	0	4,90	5,80	0	-	0/3	Ralstonia pickettii, Enterobacter cloacae Komplex	IV	*	-	2,0	Kopf-Inlay- Wechsel
130b	267,0	0	0	4,00	6,70	-	-	0/2	0	IV		-	4,0	Pfannenwechsel (mit Reko-Ring, Augmentat)

5. Diskussion

Die Diagnose bzw. der Ausschluss einer periprothetischen Infektion erfolgt stets mit diagnostischer Unschärfe. Dies gilt auch bei der Anwendung der als inoffizieller Goldstandard geltenden *MSIS*-Kriterien. Vor allem die Bedeutung der Nebenkriterien steht immer wieder in der Diskussion (51,52). Diverse Studien haben sich in den vergangenen Jahren mit der okkulten Infektion bzw. den unerwarteten positiven Keimnachweisen aus intraoperativ gewonnenen Gewebeproben im Rahmen von präoperativ als aseptisch kategorisierten Wechseloperationen befasst. Auffällig ist die große Heterogenität der Studiendesigns, insbesondere auch hinsichtlich der Infekt-Definitionen.

Die Ziele der vorliegenden Arbeit waren (1) die Relevanz vorangegangener Revisionen für die Häufigkeit der *Low-grade* Infektion, (2) die Zahl unerwarteter bakterieller Besiedelungen bzw. *Low-grade* Infektionen unter den aseptischen Revisionen und (3) den Einfluss unerwarteter *Low-grade* Infektionen auf das postoperative infektfreie Prothesenüberleben zu analysieren.

5.1 Patientencharakteristika und mögliche Risikofaktoren der *Low-grade* Infektion

Bei Betrachtung der Gesamtstichprobe zeigt sich ein mittleres Alter von 68,7 Jahren, welches sich in etwa mit den zum Vergleich herangezogenen Studien (62,7-70 Jahre) deckt (45–48,53). Auffällig zeigt sich ein im Mittel niedrigerer *BMI* von 27,2 kg/qm während in den angegebenen Vergleichsstudien der *BMI* bei 29-31,5 kg/qm liegt. Während sich kein signifikanter *BMI*-Unterschied zwischen den Erstrevisionen und den multiplen Revisionen nachweisen ließ, fällt ein signifikant höherer *BMI* in der Gruppe der *Low-grade* Infektionen auf, der sich beim Vergleich *MSIS*+/- nicht reproduzieren lässt. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Saleh et al. bei der Untersuchung von 103 aseptischen Primärrevisionen (Knie- und Hüft-TEPs) mit der Frage nach der Inzidenz unerwarteter positiver Kulturen bzw. Protheseninfekte, unter Anwendung eigener Kriterien sowie retrospektiver Anwendung der *MSIS*-Kriterien (46). Im Vergleich der antibiotisch behandelten *Low-grade* Infektionen mit den als Kontamination gewerteten Fällen zeigte sich ein signifikant höherer *BMI* in der antibiotisch behandelten Gruppe. Nach Anwendung der *MSIS*-Kriterien ließ sich kein signifikanter *BMI*-Unterschied hinsichtlich der Gruppen nachweisen (46). Sayed-Noor et al. hingegen konnten ein signifikant erhöhtes Re-Revisionsrisiko aufgrund periprothetischer Infektionen für Patienten mit höherem *BMI* nachweisen (54). Bei der Analyse aller zwischen 2008 und 2014 im *Swedish Hip Arthroplasty Register (SHAR)* erfassten Revisions-H-TEPs zeigten sich deutlich höhere Re-Revisionsraten aufgrund von Infektionen für adipöse

Patienten ($BMI > 30$) (54), nicht jedoch für übergewichtige Patienten (BMI 25-29,9), wie in unserer Stichprobe beschrieben.

In unserer Stichprobe erwies sich entsprechend des ASA-Scores der Großteil der Fälle als nur geringfügig (vor-)erkrankt (ASA 2: 58,0 %, ASA 3: 36,4 %). Ein ähnliches Verhältnis findet sich auch bei getrennter Betrachtung der Erstrevisionen und der multipel revidierten Fälle. Es zeigt sich jedoch in der Gruppe der antibiotisch behandelten Fälle ein prozentual höherer Anteil von Kategorie ASA 3-Fällen (Erkrankung mit deutlicher Beeinträchtigung, 42,3%). Das Verhältnis der nicht antibiotisch behandelten Gruppe entspricht in etwa dem der Gesamtstichprobe (ASA 2: 59,6 %, ASA 3: 35,3 %). Möglich ist, dass für deutlich (vor-) erkrankte Patienten ein höheres Risiko für *Low-grade* Infektionen besteht, oder aber, dass die Entscheidung für oder gegen eine antibiotische Therapie in mikrobiologisch nicht ganz eindeutigen Fällen mit durch den Gesundheitszustand des Patienten beeinflusst wurde. Für die erste Interpretation spricht die Reproduzierbarkeit dieses Effektes nach Anwendung der *MSIS*-Kriterien. 54,5 % der Fälle, welche die *MSIS*-Kriterien erfüllten, wurden als ASA 3 eingestuft, während auch hier das Verhältnis unter den *MSIS*-negativen Fällen dem der Gesamtstichprobe ähnelt (ASA 2: 51,2 %, ASA 3: 39,0 %). Insgesamt gilt jedoch, dass die beschriebenen Unterschiede rein deskriptiv und damit nur begrenzt interpretierbar sind. Bei der Untersuchung von 214 einzeitig gewechselten Hüft-TEPs, aufgrund aseptischer Revisionsursachen, fanden Jacobs et al. ebenfalls eine Mehrzahl ASA 2 kategorisierter Fälle in der Gesamtstichprobe (45). Nach der Unterteilung in Fälle mit < 2 bzw. ≥ 2 unerwarteten, positiven intraoperativen Proben, hielt sich das Verhältnis der ASA-Kategorien konstant. Jacobs et al. fanden unter den unerwarteten Keimnachweisen keinen Anhalt für einen größeren Anteil (vor-) erkrankter Patienten. Gleiches galt für die ebenfalls im Rahmen der Studie untersuchten 192 einzeitig gewechselten Knie-TEPs (45).

Anders in einer Meta-Analyse von elf Studien, die insgesamt 505.303 Knie- und Hüftarthroplastien umfassten, in der Zhong et al. einen signifikanten Zusammenhang sowohl eines höheren *BMI*s als auch eines ASA-Scores ≥ 3 mit dem Risiko für periprothetische Infektionen nachweisen konnten (55). Auch im Rahmen anderer Studien wird ein maßgeblicher Einfluss der Multimorbidität auf das Outcome insbesondere septischer Revisionseingriffe beschrieben (56,57).

Da erhöhtes *CRP* und Leukozytose als Indikatoren für periprothetische Infektionen genutzt werden, ist für eine Stichprobe präoperativ als aseptisch gewerteter Revisionen ein im Mittel

normwertiges *CRP* sowie normwertige Leukozyten im Blutbild zu erwarten. Dies bestätigte sich in unserer Stichprobe, mit jedoch einem höheren *CRP* in der antibiotisch behandelten Gruppe im Mittelwertvergleich. Dieser Unterschied ließ sich nach Anwendung der *MSIS*-Kriterien nicht reproduzieren. Saleh et al. kommen hinsichtlich des *CRPs* zu den gleichen Ergebnissen: Bei insgesamt normwertigem *CRP* zeigten sich signifikant höhere Werte in der Gruppe der antibiotisch behandelten Fälle sowie kein signifikanter Unterschied nach Anwendung der *MSIS*-Kriterien (46). Bei der retrospektiven Betrachtung von 323 H-TEP-Revisionen fanden Parvizi et al. in insgesamt nur 48% der septischen Revisionen bzw. Revisionen mit positiver intraoperativer Kultur ein erhöhtes *CRP* (58). Wie schon häufig diskutiert, kann ein normwertiges *CRP* eine periprothetische Infektion dementsprechend nicht sicher ausschließen. Aus diesem Grund empfehlen Deirmengian et al. z.B. die Bestimmung des synovialen *CRPs*. In einer retrospektiven Studie werteten sie Proben aus 1798 Revisionsarthroplastien aus (jeweils *CRP* aus dem Synovia-Aspirat, *CRP* aus dem Serum, Synovia-Kultur). Insbesondere bei niedrigvirulenten Erregern zeigte sich eine deutliche Überlegenheit des synovialen *CRPs* (42). Insgesamt scheinen sowohl Leukozyten im Blutbild, als auch präoperatives Serum-*CRP* keine ausreichend validen Screening-Parameter zum Ausschluss einer periprothetischen Infektion zu sein (14).

Insbesondere bei niedrigvirulenten Erregern, d.h. zum Ausschluss von *Low-grade* Infektionen, bedarf es weiterer Diagnostik. Empfohlen werden neben synovialem *CRP* (s.o.) u.a. synoviales *alpha-Defensin* und *PCR*-Tests aus Synovia und später Sonikat (23,59,60).

Es ist außerdem eine ausführlichere Diagnostik bei Patienten mit Risikofaktoren wie z.B. Adipositas und Multimorbidität zu erwägen. Die Indikation und Wirtschaftlichkeit sämtlicher ausführlicherer Diagnostik sollte dabei natürlich kritisch überprüft werden.

Im Rahmen einer Registerstudie des *National Joint Registry (NJR)* fanden Lenguerrand et al. zwischen 2003 und 2014 ein vierfach höheres Risiko für Revisionseingriffe aufgrund periprothetischer Infektionen nach bereits vorangegangenen Revisionen, als nach Primärimplantationen (61). In einer retrospektiven US-amerikanischen Datenbank-Analyse zeigten sich für Revisionseingriffe mehr als dreimal so häufig postoperative Infektionen und Hämatome/Serome und mehr als doppelt so häufig Wundheilungsstörungen sowie längere Liegezeiten und deutlich häufigere Wiederaufnahmen innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage, als für Primärimplantationen (62).

Vor dem Hintergrund, dass jeder Eingriff, bei dem die Gelenkkapsel eröffnet wird, das Risiko einer Besiedelung des Prothesenmaterials birgt, erscheinen diese Ergebnisse wenig überraschend. Insgesamt lässt sich also ein deutlich höheres Risiko der multipel revidierten Hüften für Re-Revisionen und voraussichtlich auch für Infekte erwarten. Auch die Komplexität der Prothesenversorgung, bei potentiell abnehmender Knochenqualität und zunehmend atrophem Narbengewebe, lässt höhere Komplikationsraten als wahrscheinlich erscheinen. Dies ließ sich in dieser Arbeit nicht gänzlich bestätigen. Anders als vermutet, zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang der Revisionshäufigkeit mit dem Nachweis unerwarteter positiver intraoperativer Proben bzw. *Low-grade* Infektionen. Sowohl unter Anwendung der *EBJIS*-Kriterien, als auch unter retrospektiver Anwendung der *MSIS*-Kriterien, zeigt sich kein Unterschied zwischen den primär- und den multipel revidierten Hüften.

Für unser Patientenkollektiv lassen sich vorangegangene Revisionen demnach nicht als Risikofaktor für (*Low-grade*) Infektionen nachweisen.

Im Fall von nationalen Registern und Datenbanken (wie z.B. dem *NJR*) werden sämtliche Prothesenwechsel, nicht allein die präoperativ als aseptisch gewerteten Wechsel, analysiert und erfasst, eine Vergleichbarkeit mit unserem Kollektiv ist an dieser Stelle nicht einwandfrei möglich. Zudem konnte die Auswertung der Indikationen der vorangegangenen Eingriffe (septisch/aseptisch) aufgrund unvollständiger Datensätze nicht erfolgen. Eine Vervollständigung um diese Variablen wäre für eine eindeutige Aussage mit Sicherheit sinnvoll.

5.2 Unerwartete *Low-grade* Infektionen bzw. unerwartete positive Proben

Die am häufigsten in den intraoperativen Proben nachgewiesenen Keime waren niedrigvirulente Keime, insbesondere *Staph. epidermidis*, *Staph. capitis* und *P. acnes*, deren Nachweis in vielen Fällen als Kontamination gewertet wurde. Nur selten erfolgte der Nachweis virulenter Keime, wie *Staph. aureus*, *Enterococcus faecalis*. Dieses Keimspektrum wird auch in vergleichbaren Studien bei aseptischen Prothesenwechseln berichtet (46–48,53).

Die Häufigkeit positiver intraoperativer Proben bzw. von *Low-grade* Infektionen wird mit vier bis 14,7 % angegeben (45–49,53) und deckt sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit (3,2-15,8 %). Moojen et al. betrachteten 176 einzeitige H-TEP-Revisionen aufgrund aseptischer Lockerung. Intraoperativ wurden bis zu 20 Gewebeproben für Kultur, Histologie und PCR-Testung entnommen. Für alle Patienten wurden sowohl die Kriterien einer „eigenen“/ klinikinternen Infektdefinition mit großzügigerer Indikationsstellung zur antibiotischen Therapie (13% okkulte

Infekte) als auch die strengeren *MSIS*-Kriterien (4% okkulte Infekte) angewandt. Alle Patienten mit einer okkulter Infektion wurden antibiotisch nachbehandelt. Im Follow-up-Zeitraum von einem Jahr kam es zu keinem weiteren Revisionseingriff für diese Patienten (48).

In einer retrospektiven Studie untersuchten Jacobs et al. 399 aseptische H-TEP-Revisionseingriffe. Eine Revision wurde dabei bei ≥ 2 positiven Proben mit Nachweis des gleichen Keims als septisch definiert. Jacobs et al. fanden 12,1% unerwartete Infektionen mit 2-Jahres-Überlebensraten von bis zu 92%, trotz positiver intra-operativer Proben (vgl. aseptisch: 95%). Allerdings zeigten sich deutlich höhere septische Re-Revisionsraten innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre unter den okkulter Infektionen (11,5%), als unter den aseptischen Wechselln (5,9%). Es ließ sich insgesamt kein Vorteil einer antibiotischen Therapie über drei Monate für das infektfreie Prothesenüberleben nachweisen (45).

Eine konsequente ausführliche intraoperative Routine-Diagnostik, die histologische und mikrobiologische Verfahren vereint und auf Synovia, Gewebe und Prothesenmaterial anwendet, deckt entsprechend dieser Ergebnisse bis zu 15% präoperativ übersehener periprothetischer (*Low-grade*) Infektionen auf.

Khalid et al. hingegen raten von einer über den empfohlenen Standard von fünf Gewebeproben hinausgehenden Diagnostik im Rahmen aseptischer Wechselln ab. Sie fanden keinen Vorteil einer zusätzlichen Probenentnahme bei der Detektion unerwarteter Protheseninfektionen (53). Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation ($n=72$) ist eine Verallgemeinerung dieser Aussage kritisch zu betrachten.

Die relativ große Spannweite der *Low-grade* Infektionen (4-14%) ist voraussichtlich sowohl auf heterogene Studiendesigns hinsichtlich Proben-Protokoll und Auswahl der Kohorte, kleine Stichproben als auch entscheidend auf die genutzte Definition der periprothetischen (*Low-grade*) Infektion zurückzuführen. Unter Anwendung der in dieser Arbeit genutzten *EBJIS*-Kriterien ergab sich eine deutlich höhere Rate an okkulter Infektionen als unter Anwendung der *MSIS*-Kriterien.

Hinsichtlich der Sensitivität der *MSIS*-Kriterien merken bereits Parvizi et al. in ihrer ursprünglichen Veröffentlichung an, dass eine periprothetische Infektion auch bei Nichterfüllen der Kriterien vorliegen mag, z.B. auch bei Erfüllen von weniger als vier Nebenkriterien. Dies gelte insbesondere auch für *Low-grade* Infektionen (30). In ihrer Publikation von 2018 schlagen Parvizi et al. daher zur besseren Erfassung von *Low-grade* Infektionen eine Ergänzung der Diagnostik um Biomarker, wie z.B. das synoviale *CRP*, *D-Dimere* und *alpha-Defensin*, vor (31).

Staats et al. untersuchten den Einfluss von *MSIS*-Nebenkriterien auf das Prothesenüberleben nach Revisionseingriffen in einer *Matched-pair*-Analyse. Verglichen wurden jeweils 49 Knie- oder Hüft-TEP-Revisionen ohne bzw. mit ≤ 3 positiven *MSIS*-Nebenkriterien. Staats et al. konnten signifikant höhere (septische) Re-Revisionsraten sowie kürzere TEP-Standzeiten für Patienten mit bereits wenigen positiven *MSIS*-Nebenkriterien nachweisen (51). Dies legt eine Unterschätzung der Infektionszahlen unter konsequenter Anwendung der *MSIS*-Kriterien nahe und spricht für umfassendere Diagnosekriterien, wie z.B. die der *EBJIS*.

5.3 Postoperatives Outcome und der Einfluss der antiinfektiven Therapie

Es fanden sich weder signifikante Unterschiede hinsichtlich der Re-Revisionsraten zwischen den antibiotisch behandelten *Low-grade* Infektionen und den als tatsächlich aseptisch gewerteten Fällen, noch zwischen den *MSIS* positiven und den *MSIS* negativen *Low-grade* Infektionen. Auch für die als Kontamination gewerteten Keimnachweise ohne antibiotische Therapie zeigten sich keine höheren Re-Revisionsraten, als für die antibiotisch behandelten Fälle, weder insgesamt noch bei Unterscheidung in septische/aseptische Re-Revisionen. Die Standzeiten der beiden Gruppen (*Low-grade Infekt vs. Kontamination*) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Ob dies auf eine korrekte Differenzierung von Kontaminationen und Infektionen zurückzuführen ist und ob eine prophylaktische antibiotische Therapie einen tatsächlichen Vorteil für das Prothesenüberleben bringt, lässt sich anhand der hier vorliegenden Daten nicht differenzieren. Allerdings erfolgte für zwei Hüften, mit als Kontamination gewertetem *Staph. epidermidis*-Nachweis, der neuerliche Nachweis von *Staph. epidermidis* in der (septischen) Re-Revision, sodass in Folge eine antibiotische Therapie begonnen wurde. Die vorangegangene individuelle Wertung als Kontamination ist in diesen Fällen als fragwürdig zu betrachten. Dies unterstreicht noch einmal die schwierige Differenzierung zwischen Kontaminationen und *Low-grade* Infektionen, die bereits mehrfach angesprochen wurde.

Insgesamt hatte eine unerwartete *Low-grade* Infektion, bei adäquater (Biofilm-aktiver) antiinfektiver Therapie, keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das infektfreie Prothesenüberleben. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Boot et al. im Rahmen der Nachbeobachtung von 176 Patienten mit einzeitigen Wechseloperationen, unter denen sich bis zu 13% okkulte Infektionen fanden. Es ließ sich kein Unterschied im (infektfreien) Prothesenüberleben und der Lebensqualität zwischen aseptischen Wechseln und okkulten Infektionen nachweisen (63). Eine eindeutige Angabe über Dauer und Ausmaß einer antibiotischen

Therapie gibt es nicht. Milandt et al. fanden ein signifikant höheres relatives Re-Revisionsrisiko ($p=.02$), insbesondere auch aufgrund von Infektionen, für Patienten nach aseptischen Erstrevisionen mit positivem intraoperativem Keimnachweis ohne antibiotische Therapie, auch bereits bei nur einer positiven Probe. Für 12% der aseptischen Erstrevisionen fanden sich positive Kulturen, davon in 60% der Fälle eine positive Probe und in 40% der Fälle ≥ 2 positive Proben. Eine adäquate antibiotische Therapie reduzierte nachweislich das Re-Revisionsrisiko bis nahezu auf das Niveau aseptischer Patienten (49).

Saleh et al. analysierten retrospektiv die Daten von 103 Knie- und Hüft-TEP-Revisionen mit positiven intraoperativen Proben unter retrospektiver Anwendung der *MSIS*-Kriterien. Auch hier zeigten sich höhere Re-Revisionsraten aufgrund von Protheseninfekten für Fälle mit vorangegangenem Keimnachweis (20% vs. 9%) (46). Anders als in unserem Patientenkollektiv bestand dieser Unterschied trotz antibiotischer Therapie. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nicht statistisch signifikant. Ein ähnlicher, ebenfalls nicht signifikanter Unterschied, fand sich auch beim Vergleich der *MSIS*-negativen Fälle mit positiver Kultur (22% Re-Revisionen wegen Infektion) und der *MSIS*-positiven Fälle (14% Re-Revisionen wegen Infektion) (46). Insbesondere für die nicht als Kontamination gewerteten Fälle ließ sich in der septischen Re-Revision signifikant häufiger der gleiche Keim nachweisen, wie im vorangegangenen Eingriff (58,3%, $p=.09$) (46).

Anders in einer prospektiven Kohortenstudie von Portillo et al., bei der 112 endoprothetische Revisionsoperationen betrachtet wurden. Beim Nachweis niedrigvirulenter Keime ohne das Erfüllen der *MISI*-Kriterien, zeigte sich kein Einfluss der positiven Probe auf die Prothesenstandzeit. Eine Revisionsoperation innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre erwies sich jedoch als hochgradiger Risikofaktor für einen Protheseninfekt (64).

Insgesamt erscheint jedoch die Anzahl der bereits vorangegangenen Revisionen ein bedeutenderer Faktor für die Re-Revisionsrate zu sein, als der unerwartete Keimnachweis im Rahmen des aseptischen Wechsels solange eine adäquate antibiotische Therapie erfolgt.

5.4 Limitationen der Arbeit

Neben der Tatsache, dass diese Arbeit als monozentrische retrospektive Studie einen inhärenten Bias hat, ist kritisch anzumerken, dass die für die Diagnostik des periprothetischen Infekts empfohlenen Standards nicht lückenlos eingehalten wurden. Die Bestimmung der Zellzahl aus dem Synovia-Aspirat ist heutzutage diagnostischer Standard, im Rahmen dieser Arbeit bei lückenhafter Erhebung und Dokumentation jedoch nicht in die Auswertung miteingeflossen. Die Leitlinie der

Infectious Diseases Society of America (IDSA) empfiehlt zudem ein Minimum von drei, besser fünf bis sechs mikrobiologischen intraoperativen Proben und/oder die Untersuchung der Prothese selbst (Sonikation) sowie die Bestimmung des CRP und der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) im Rahmen der präoperativen Diagnostik (21). Die Erweiterung der genutzten *EBJIS*-Kriterien um den makroskopischen Eindruck des Operateurs macht die Entscheidung wenig nachvollziehbar und bedeutet ein Abweichen von der evidenzbasierten hin zur eminentbasierten Entscheidung. Zudem ist die Generalisierbarkeit aufgrund der kleinen Stichprobengröße begrenzt.

Trotz einer fehlenden Standardisierung der Probenentnahme und einem „Aufweichen“ der diagnostischen Kriterien, sind in die Auswertung ausschließlich Fälle mit mindestens einer mikrobiologischen Probe eingeflossen, sodass eine retrospektive Anwendung zumindest der *MSIS*-Nebenkriterien in jedem Fall möglich war. Zudem umfasste die Bebrütungszeit der Proben immer das empfohlene verlängerte Intervall von 14 Tagen, zur Erfassung niedrigvirulenter Keime. Eine Stärke ist die teils getrennte Analyse der einfach und der mehrfach revidierten Hüften. Ein wichtiger Kritikpunkt ist die rein retrospektive Analyse der elektronischen Patientenakten im Follow-Up, wobei ggf. stattgehabte Revisionen in anderen Kliniken nicht erfasst werden. Da das betrachtete Zentrum (*CMSC, Charité Universitätsmedizin Berlin – CCM*) jedoch häufig explizit aufgrund der höheren Komplexität der Eingriffe gewählt wird, ist mit nur wenigen Zentrumswechseln zur Weiterbehandlung zu rechnen.

6. Schlussfolgerung

Trotz immer längerer H-TEP-Standzeiten findet sich ein weltweiter Aufwärtstrend in den endoprothetischen Revisionszahlen. Dabei wird immer wieder diskutiert, ob ein nicht unerheblicher Anteil der aseptischen Wechseloperationen auf eine bis dahin unbekannte bakterielle Prothesenbesiedelung, im Sinne eines klinisch nahezu inapparenten *Low-grade* Infekts, zurückzuführen ist. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Frage nachgegangen, wie häufig diese okkulten Infektionen sind und welche Konsequenzen unerwartete Infektionen für das Prothesenüberleben haben.

CRP und Leukozytose im Blutbild sind insbesondere für *Low-grade* Infektionen keine validen Screening-Parameter. Eine darüber hinausgehende laborchemische Diagnostik, z.B. mittels Biomarkern wie synovialen *CRP* und / oder *alpha-Defensin*, könnte eine bessere Identifizierung von *Low-grade* Infektionen ermöglichen. Bei der Standardisierung einer solchen Diagnostik ist natürlich auch ökonomischen Aspekten Rechnung zu tragen.

Ein höherer *BMI* und Multimorbidität können als Risikofaktoren für *Low-grade* Infektionen gewertet werden. Die Zahl bereits vorangegangener Revisionen konnte hier nicht als Risikofaktor für PPIs nachgewiesen werden, wird in der Literatur jedoch häufig als solcher diskutiert. Es fanden sich allerdings insgesamt signifikant höhere Re-Revisionsraten nach multiplen vorangegangenen Revisionen. Dies ist möglicherweise auf zunehmend komplexe Versorgungskonzepte bei abnehmender Knochenqualität und damit einhergehend höheren Komplikationsraten zurückzuführen. Insbesondere für Risikogruppen (*BMI*, Multimorbidität, vorangegangene Revisionen) ist daher ein ausführlicheres präoperatives *Workup* (z.B. mit Bestimmung des synovialen *CRP* und/oder *alpha-Defensin*) zu erwägen.

Die Häufigkeit des *Low-grade* Infekts bzw. des unerwarteten Keimnachweises lag in der Gesamtstichprobe bei 3,2-15,8 %. Insgesamt 15,8% der Fälle wurden in Anlehnung an die *EBJIS*-Kriterien als *Low-grade* Infektion definiert und antibiotisch behandelt. In nur 3,2% der Fälle waren die Kriterien nach *MSIS* erfüllt. Die Differenzierung zwischen Kontamination und manifester Infektion beim Nachweis niedrigvirulenter Keime wie z.B. *Staph. epidermidis*, bleibt schwierig.

Die hier erhobenen Zahlen lassen eine Unterschätzung der *Low-grade* Infektionen im Rahmen der präoperativen Routinediagnostik und nach Anwendung der *MSIS*-Kriterien auf intraoperative Befunde erahnen. Es werden daher zur Erfassung auch klinisch inapparenter Infektionen

umfassendere Diagnosekriterien, wie z.B. nach *EBJIS*, in Kombination mit einer ausführlicheren präoperativen Routine-Diagnostik, empfohlen.

Insgesamt zeigte sich, nach adäquater antiinfektiver Therapie, kein Einfluss einer unerwarteten *Low-grade* Infektion auf das infektfreie Prothesenüberleben.

Die Anzahl der bereits vorangegangenen Revisionen erscheint insgesamt ein bedeutenderer Faktor für die Re-Revisionsrate zu sein, als der unerwartete Keimnachweis im Rahmen des aseptischen Wechsels, solange eine adäquate antibiotische Therapie erfolgt.

Zur Verbesserung der Aussagekraft und Verallgemeinerung der hier präsentierten Ergebnisse, wären größere prospektive Studien mit standardisiertem Protokoll zur intraoperativen Probenentnahme sowie einem Algorithmus hinsichtlich des postoperativen therapeutischen Procedere notwendig. Zudem würde es sich anbieten, die Zahl der *Low-grade* Infektionen nach den präoperativ festgelegten Revisionsindikationen aufzuschlüsseln, bzw. ausschließlich aseptische Lockerungen mit einzubeziehen. Im Falle multipel revidierter Hüften sollte dabei auch die letzte Revisionsindikation (septisch vs. aseptisch) erhoben werden. Eine vergleichende Untersuchung aufgrund aseptischer Lockerungen primär und multipel revidierter Hüften könnte so einen zusätzlichen Informationsgewinn bringen.

Insgesamt zeigt sich jedoch, dass die aktuell üblicherweise angewandte präoperative Diagnostik zum Ausschluss periprothetischer Infektionen mit bis zu 15% übersehenen *Low-grade* Infektionen nicht zum sicheren Ausschluss von Infektionen mit niedrigvirulenten Keimen geeignet ist. Vor dem Hintergrund dieser Zahlen erscheint die Empfehlung einer standardisierten ausführlichen intraoperativen Probenentnahme, auch im Rahmen von aseptischen Wechseleingriffen angebracht.

7. Literatur

1. Pivec R, Johnson AJ, Mears SC, Mont MA. Hip arthroplasty. *The Lancet*. November 2012;380(9855):1768–77.
2. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators [Internet]. OECD; 2019 [zitiert 6. Januar 2021]. (Health at a Glance). Verfügbar unter: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-at-a-glance-2019_4dd50c09-en
3. Patel A, Pavlou G, Mújica-Mota RE, Toms AD. The epidemiology of revision total knee and hip arthroplasty in England and Wales: a comparative analysis with projections for the United States. A study using the National Joint Registry dataset. *Bone Jt J*. August 2015;97-B(8):1076–81.
4. European Musculoskeletal Conditions Surveillance and Information Network. Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0 [Internet]. 2012 [zitiert 28. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe%20Report%20v5.pdf>
5. Engelhardt M. Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Dtsch Z FÜR Sportmed*. 2003;5.
6. Rabenberg M. Arthrose. Berlin: Robert Koch-Inst; 2013. 36 S. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes).
7. Leitner L, Türk S, Heidinger M, Stöckl B, Posch F, Maurer-Ertl W, Leithner A, Sadoghi P. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci Rep*. Dezember 2018;8(1):4707.
8. Gwam CU, Mistry JB, Mohamed NS, Thomas M, Bigart KC, Mont MA, Delanois RE. Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013. *J Arthroplasty*. Juli 2017;32(7):2088–92.
9. Haynes JA, Stambough JB, Sassoon AA, Johnson SR, Clohisy JC, Nunley RM. Contemporary Surgical Indications and Referral Trends in Revision Total Hip Arthroplasty: A 10-Year Review. *J Arthroplasty*. März 2016;31(3):622–5.
10. Schwartz AM, Farley KX, Guild GN, Bradbury TL. Projections and Epidemiology of Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States to 2030. *J Arthroplasty*. Juni 2020;35(6):S79–85.
11. Karachalios T, Komnos G, Koutalos A. Total hip arthroplasty: Survival and modes of failure. *EFORT Open Rev*. Mai 2018;3(5):232–9.
12. Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased Mortality After Prosthetic Joint Infection in Primary THA. *Clin Orthop Relat Res*. November 2017;475(11):2623–31.
13. Yao JJ, Maradit Kremers H, Abdel MP, Larson DR, Ransom JE, Berry DJ, Lewallen DG. Long-term Mortality After Revision THA: *Clin Orthop*. Februar 2018;476(2):420–6.
14. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. Juli 2019;4(7):482–94.
15. Holzmann T, Schneider-Brachert W. Mikrobiologische Diagnostik periprosthetischer Gelenkinfektionen. *Orthop*. Mai 2015;44(5):344–8.
16. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect*. Juli 2019;25(7):845–50.
17. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. Periprosthetische Infektion nach Hüftendoprothetik. *Orthop*. Januar 2014;43(1):70–8.
18. Krenn V, Morawietz L, Jakobs M, Kienapfel H, Ascherl R, Bause L, Kuhn H, Matziolis G, Skutek M, Gehrke T. Gelenkendoprothesenpathologie: Histopathologische Diagnostik und Klassifikation. *Pathol*. Mai 2011;32(3):210–9.
19. Zimmerli W. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 2004;10.

20. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. Sonikation in der Diagnostik periprothetischer Infektionen: Stellenwert und praktische Umsetzung. *Orthop.* Dezember 2015;44(12):942–5.
21. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 1. Januar 2013;56(1):e1–25.
22. Holinka J, Windhager R. Management von Prothesen-infektionen. *Orthop.* April 2016;45(4):359–74.
23. Suren C, Feihl S, Cabric S, Banke IJ, Haller B, Trampuz A, von Eisenhart-Rothe R, Prodinger PM. Improved pre-operative diagnostic accuracy for low-grade prosthetic joint infections using second-generation multiplex Polymerase chain reaction on joint fluid aspirate. *Int Orthop.* September 2020;44(9):1629–37.
24. Fink B, Lass R. Diagnostischer Algorithmus der schmerzhaften Hüfttotalendoprothese. *Z Für Orthop Unfallchirurgie.* 11. Oktober 2016;154(05):527–44.
25. Morawietz L, Krenn V. Das Spektrum histopathologischer Veränderungen in endoprothetisch versorgten Gelenken. *Pathol.* November 2014;35(S2):218–24.
26. Tani S, Lepetsos P, Stylianakis A, Vlamis J, Birbas K, Kaklamanos I. Superiority of the sonication method against conventional periprosthetic tissue cultures for diagnosis of prosthetic joint infections. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* Januar 2018;28(1):51–7.
27. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *N Engl J Med.* 16. August 2007;357(7):654–63.
28. Signore A, Sconfienza LM, Borens O, Glaudemans AWJM, Cassar-Pullicino V, Trampuz A, Winkler H, Gheysens O, Vanhoenacker FMHM, Petrosillo N, Jutte PC. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* April 2019;46(4):971–88.
29. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natu S, Boettner F, Zustin J, Kölbl B, Rüter W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Söder S, Müller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol - Res Pract.* Dezember 2014;210(12):779–86.
30. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res.* November 2011;469(11):2992–4.
31. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* Mai 2018;33(5):1309-1314.e2.
32. Born P, Ilchmann T, Zimmerli W, Zwicky L, Graber P, Ochsner PE, Clauss M. Eradication of infection, survival, and radiological results of uncemented revision stems in infected total hip arthroplasties: 28 one-stage and 53 two-stage exchanges with a mean follow-up of 7 years. *Acta Orthop.* November 2016;87(6):637–43.
33. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Re-Infection Outcomes following One- and Two-Stage Surgical Revision of Infected Hip Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Li Z, Herausgeber. *PLOS ONE.* 25. September 2015;10(9):e0139166.
34. Dargel J, Oppermann J, Brüggemann G-P, Eysel P. Dislocation Following Total Hip Replacement. *Dtsch Aerzteblatt Online [Internet].* 22. Dezember 2014 [zitiert 28. Dezember 2020]; Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0884>
35. Zajonz D, Philipp H, Schleifenbaum S, Möbius R, Hammer N, Grunert R, Prietzel T. Größere

- Köpfe kompensieren erhöhte Hüft-TEP-Luxationsgefahr bei Hochrisikopatienten. *Orthop.* Mai 2015;44(5):381–91.
36. Fuchs M, Perka C, von Roth P. Periprothetische Frakturen nach Hüft- und Kniegelenktotalendoprothesenimplantation: Risikofaktoren, epidemiologische Aspekte, Diagnostik und Klassifikationssysteme. *Unfallchirurg.* März 2016;119(3):185–93.
37. Stange R, Raschke MJ, Fuchs T. Periprothetische Frakturen - Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Unfallchirurg.* 30. Juli 2011;(114):688–96.
38. Källicke T, Wick M, Frangen TM, Muhr G, Seybold D. Iliopsoasentzündung — seltene Schmerzursache nach Implantation einer Hüfttotalendoprothese. *Unfallchirurg.* Dezember 2005;108(12):1078–82.
39. Lausmann C, Mathonia P, Plötz W. Psoashämatom bei Iliopsoaskontaktphänomen. *Z Für Orthop Unfallchirurgie.* 15. Oktober 2013;151(05):503–6.
40. Schaumburger J, Winkler S, Handel M, Grifka J, Baier C. Prothesenlockerung. *Z Für Rheumatol.* November 2012;71(9):785–97.
41. Pohlig F, Mühlhofer HML, Lenze U, Lenze FW, Suren C, Harrasser N, von Eisenhart-Rothe R, Schauwecker J. Diagnostic accuracy of arthroscopic biopsy in periprosthetic infections of the hip. *Eur J Med Res.* Dezember 2017;22(1):6.
42. Deirmengian CA, Citrano PA, Gulati S, Kazarian ER, Stave JW, Kardos KW. The C-Reactive Protein May Not Detect Infections Caused by Less-Virulent Organisms. *J Arthroplasty.* September 2016;31(9):152–5.
43. Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Löhr JF. Is “Aseptic” Loosening of the Prosthetic Cup after Total Hip Replacement Due to Nonculturable Bacterial Pathogens in Patients with Low-Grade Infection? *Clin Infect Dis.* Dezember 2004;39(11):1599–603.
44. Gundtoft PH, Pedersen AB, Schønheyder HC, Overgaard S. Validation of the diagnosis ‘prosthetic joint infection’ in the Danish Hip Arthroplasty Register. 2016;98(3):6.
45. Jacobs AME, Bénard M, Meis JF, van Hellemond G, Goosen JHM. The unsuspected prosthetic joint infection: incidence and consequences of positive intra-operative cultures in presumed aseptic knee and hip revisions. *Bone Jt J.* November 2017;99-B(11):1482–9.
46. Saleh A, Guirguis A, Klika AK, Johnson L, Higuera CA, Barsoum WK. Unexpected Positive Intraoperative Cultures in Aseptic Revision Arthroplasty. *J Arthroplasty.* November 2014;29(11):2181–6.
47. Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Fariñas-Álvarez C, Sumillera M, Pérez-Carro L, Fakkas-Fernandez M, Gómez-Román J, Martínez-Martínez L, Fariñas MC. 26 Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BMC Infect Dis.* Dezember 2015;15(1):232.
48. Moojen DJF, van Hellemond G, Vogely HC, Burger BJ, Walenkamp GHIM, Tulp NJA, Schreurs BW, de Meulemeester FRAJ, Schot CS, van de Pol I, Fujishiro T, Schouls LM, Bauer TW, Dhert WJA. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty: A prospective multicenter study using extensive routine and broad-range 16S PCR with reverse line blot diagnostics. *Acta Orthop.* Dezember 2010;81(6):667–73.
49. Milandt NR, Gundtoft PH, Overgaard S. A Single Positive Tissue Culture Increases the Risk of Rerevision of Clinically Aseptic THA: A National Register Study. *Clin Orthop.* Juni 2019;477(6):1372–81.
50. Abouleish A, Leib M, Hurwitz E. ASA Physical Status Classification System [Internet]. 2014 [zitiert 28. Dezember 2020]. Verfügbar unter: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
51. Staats K, Kolbitsch P, Sigmund IK, Hobusch GM, Holinka J, Windhager R. Outcome of Total Hip and Total Knee Revision Arthroplasty With Minor Infection Criteria: A Retrospective Matched-

- Pair Analysis. *J Arthroplasty*. April 2017;32(4):1266–71.
52. Bingham JS, Salib CG, McQuivey K, Temkit M, Spangehl MJ. An Evidence-Based Clinical Prediction Algorithm for the Musculoskeletal Infection Society Minor Criteria. *J Arthroplasty*. September 2018;33(9):2993–6.
53. Khalid V, Schønheyder HC, Nielsen PT, Kappel A, Thomsen TR, Aleksyniene R, Lorenzen J, Rasmussen S. 72 revision surgeries for aseptic failure after hip or knee arthroplasty: a prospective study with an extended diagnostic algorithm - The PRIS Study group. *BMC Musculoskelet Disord*. Dezember 2019;20(1):600.
54. Sayed-Noor AS, Mukka S, Mohaddes M, Kärrholm J, Rolfson O. Body mass index is associated with risk of reoperation and revision after primary total hip arthroplasty: a study of the Swedish Hip Arthroplasty Register including 83,146 patients. *Acta Orthop*. 4. Mai 2019;90(3):220–5.
55. Zhong J, Wang B, Chen Y, Li H, Lin N, Xu X, Lu H. Relationship between body mass index and the risk of periprosthetic joint infection after primary total hip arthroplasty and total knee arthroplasty. *Ann Transl Med*. 2020;8(7):15.
56. Klement MR, Siddiqi A, Rock JM, Seyler TM, Parvizi J, Chen AF. Are All Periprosthetic Joint Infections the Same? Evaluating Major vs Minor Criteria. *J Arthroplasty*. Mai 2018;33(5):1515–9.
57. Kheir MM, Tan TL, George J, Higuera CA, Maltenfort MG, Parvizi J. Development and Evaluation of a Prognostic Calculator for the Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. September 2018;33(9):2986-2992.e1.
58. Parvizi J, Suh D-H, Jafari SM, Mullan A, Purtill JJ. Aseptic Loosening of Total Hip Arthroplasty: Infection Always Should be Ruled Out. *Clin Orthop Relat Res*. Mai 2011;469(5):1401–5.
59. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, Krettek C, Mommsen P. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Jt J*. Februar 2015;97-B(2):173–6.
60. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: Has the Era of the Biomarker Arrived? *Clin Orthop Relat Res*. November 2014;472(11):3254–62.
61. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Jones SA, Porter ML, Blom* AW. Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty: Evidence from the National Joint Registry. *Bone Jt Res*. Juni 2017;6(6):391–8.
62. Nichols CI, Vose JG. Clinical Outcomes and Costs Within 90 Days of Primary or Revision Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. Juli 2016;31(7):1400-1406.e3.
63. Boot W, Moojen DJF, Visser E, Lehr AM, Windt TSD, Hellemond GV, Geurts J, Tulp NJA, Schreurs BW, Burger BJ, Dhert WJA, Gawlitta D, Vogely HC. Missed low-grade infection in suspected aseptic loosening has no consequences for the survival of total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. :7.
64. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, Puig L. Prosthesis Failure Within 2 Years of Implantation Is Highly Predictive of Infection. *Clin Orthop Relat Res*. November 2013;471(11):3672–8.

8. Anhang

- Eidesstattliche Erklärung
- Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen
- Curriculum Vitae
- Danksagung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Wiebke Christina Mooij, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Die Bedeutung des okkulten *Low-grade* Infektes für die aseptische Revisionsendoprothetik des Hüftgelenks – eine monozentrische retrospektive Analyse“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Wiebke Christina Mooij hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Hipfl, C., Mooij, W., Perka, C., Hardt, S., Wassilew, G. „Unexpected low-grade infections in revision hip arthroplasty for aseptic loosening. A single-institution experience of 274 hips“, The Bone & Joint Journal, BJJ,-2020-2002 (Pubikation eingereicht)

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen): Erhebung der genutzten Daten

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Curriculum vitae

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

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all Jenen bedanken, die an der Fertigstellung dieser Arbeit auf die eine oder andere Art beteiligt waren.

Ein herzliches Danke möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. univ. Dr. med. Georgi Wassilew, für seine Anleitung, Beratung und geduldige Betreuung meiner Arbeit, trotz größerer Distanzen und voller Terminkalender, aussprechen. Ebenso meinem Betreuer, Herrn Dr. univ. Christian Hipfl, für seine Unterstützung. Ein besonderes Dankeschön gilt Frau Anastasia Rakow für ihre Anregungen, die maßgeblich dazu beigetragen haben diese Arbeit zu einem Ende zu bringen.

Ich danke Frau Maja Krajewska, aus dem *Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)* der Charité Universitätsmedizin Berlin, für ihre Beratung hinsichtlich der statistischen Auswertung.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Veit Krenn, der mir großzügigerweise ganz unkompliziert die histopathologischen Aufnahmen der vier Typen der periprothetischen Membran zur Illustration meiner Arbeit überlassen hat.

Mein tiefster Dank gilt meinen Eltern Gabriele und Johan und meiner Schwester Saskia für so vieles – an dieser Stelle für mein Studium, all ihren guten Zuspruch, ihren Glauben daran, dass ich die Arbeit beenden würde, auch wenn ich gezweifelt habe, und vor allem dafür, dass sie mir die Kraft und Inspiration gegeben haben, mir selbst Ziele zu setzen, durchzuhalten und immer mein Bestes zu geben.

Und ich danke Moritz - für Sportanalogien und Motivations-Mantras, Verständnis und Geduld und gemeinsam „verschwendete“ Zeit.