

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

DISSERTATION

Analyse der Versagensmechanismen nach Mehrfachwechselln bei
knieendoprothetischer Versorgung

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sarah Raphaela Rachel Erhart
aus Schwabmünchen

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VII
Zusammenfassung.....	IX
Abstract	XI
1 Einleitung.....	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Revisionsgründe/Wechselindikationen	2
1.2.1 Septische Revisionsindikationen - periprothetische Infektion	2
1.2.2 Aseptische Versagensgründe.....	5
1.2.2.1 Instabilität.....	5
1.2.2.2 Aseptische Lockerung	6
1.2.2.3 Polyethylenabrieb (PE-Abrieb)	6
1.2.2.4 Malpositionierung.....	7
1.2.2.5 Sonstige	8
1.3 Revisionsoperationen.....	8
1.3.1 Präoperativer Diagnosealgorithmus	9
1.3.2 Behandlungsalgorithmus	12
1.3.3 Histologische Untersuchung.....	14
1.3.4 Mikrobiologische Untersuchung	14
1.4 Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit	16
2 Material und Methoden.....	18
2.1 Ethische Grundlagen	18
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.3 Datenakquise.....	19
2.4 Kategorisierungen im Rahmen der Ergebnisauswertung.....	21
2.4.1 Kategorisierung der Wechselindikationen in Erfassungs- und Auswertungsgruppen	21
2.4.2 Kategorisierung der Prothesentypen.....	22
2.4.3 Kategorisierung der Erreger periprothetischer Infektionen.....	23

2.4.4	Kategorisierung der Revisionsoperation	23
2.4.5	Kategorisierung der Endpunkte	25
2.5	Statistische Verfahren	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Deskriptive Daten	27
3.1.1	Charakterisierung des Patientenkollektives	27
3.1.1.1	Beobachtungszeitraum	28
3.1.1.2	Endpunkterhebung	28
3.1.2	Primärimplantationsdaten	29
3.1.3	Verwendete Prothesen und deren Verankerungsmechanismus	30
3.1.4	Komponentenwechsel	31
3.1.5	Wechsel der mobilen Teile (DAIR)	32
3.2	Versagensgründe, Wechselanzahl und Standzeiten	33
3.2.1	Deskriptive Daten	33
3.2.2	Prozentualer Anteil der Versagensgründe aller Wechsel	34
3.2.3	Prozentualer Anteil der Versagensgründe innerhalb der jeweiligen Wechseloperation ...	35
3.2.4	Wechselindikationen und Wechselindikationen des Folgewechsels	37
3.2.5	Korrelation der Standzeiten und der Versagensgründe	38
3.2.5.1	Standzeiten der einzelnen Versagensgründe	38
3.2.5.2	Standzeitenvergleich aseptischer und septischer Wechselindikationen	39
3.2.5.3	Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen	40
3.3	Periprothetische Infektionen	41
3.3.1	Deskriptive Daten	41
3.3.2	Mikrobiologische Daten	44
3.3.3	Korrelation zwischen Revisionshäufigkeit und periprothetischer Infektion	45
3.3.3.1	Wechselanzahl und Infektionshäufigkeit	45
3.3.3.2	Zunahme von periprothetischen Infektionen bei steigender Wechselanzahl	46
3.3.4	Septische Primärrevisionen	47
3.3.5	Die septische Primärrevision und deren Einfluss auf:	47
3.3.5.1	Die Standzeiten	47
3.3.5.2	Die Anzahl septischer Revisionen	48
3.3.5.3	Die Anzahl der Revisionen	49
3.4	Einfluss patientenbezogener Faktoren auf das Revisionsoutcome	50
3.4.1	Deskriptive Daten der Gruppierungen von BMI, Alter und Geschlecht	50
3.4.2	Einfluss patientenbezogener Faktoren auf:	51

3.4.2.1	Die Standzeiten.....	51
3.4.2.2	Die Anzahl septischer Revisionen.....	53
3.4.2.3	Die Anzahl der Revisionen.....	54
3.5	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
4	Diskussion	57
4.1	Diskussion der Ergebnisse	57
4.1.1	Wechselindikationen	57
4.1.2	Standzeiten	63
4.1.3	Septische Primärrevisionen und deren Einfluss auf das Revisionsoutcome	64
4.1.4	Patientenbezogene Faktoren und deren Einfluss auf das Revisionsoutcome	65
4.1.4.1	Standzeiten	66
4.1.4.2	Anzahl septischer Wechsel.....	66
4.1.4.3	Anzahl der Revisionen	67
4.2	Limitationen	68
4.3	Ausblick	69
4.4	Fazit.....	70
5	Literaturverzeichnis	72
6	Anlage.....	87
6.1	Anführung der Originaldaten	87
6.1.1	Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe unter Berücksichtigung der Versagensgründe	87
6.1.2	Septische Primärrevisionen	90
7	Eidesstattliche Versicherung.....	92
8	Lebenslauf.....	93
9	Danksagung	94

Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index
CC	Condylar-Constrained
CMSC	Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie – Charité Universitätsmedizin Berlin
CR	Cruciate-Retaining
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAIR	Débridement und Wechsel der mobilen Teile (Debridement, Antibiotics and Implant Retention)
DD	Differentialdiagnose
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Knie-TEP	Knietotalendoprothese
KSS	Knee Society Score
LEAS	Lower Extremity Activity Scale
m ²	Quadratmeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
PE	Polyethylen
PI	Primärimplantation
PS	Posterior-Stabilized
UHMWPE	Ultrahochvernetztes Polyethylen mit ultrahohem Molekulargewicht („Ultra-High-Molecular-Weight-Polyethylene“)
WHO	World Health Organization
WOMAC	Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 :Zusammenschau des „Diagnostischen Algorithmus einer schmerzhaften Knie-TEP" nach Thiele et al. (10) und dem „Diagnostischen Algorithmus einer periprothetischen Infektion der PRO-IMPLANT Foundation (20)	11
Abbildung 2: Zusammenschau der Darstellungen „Therapie einer schmerzhaften Knie-TEP" von Pietsch und Hofmann (56) und des Pocket Guides der PRO-IMPLANT Foundation „Behandlungsalgorithmus einer periprothetischen Infektion" (20).....	13
Abbildung 3: Flowchart Studienkohorte.....	20
Abbildung 4: Kategorisierung der Wechselindikationen in Erfassungs- und Auswertungsgruppen.....	22
Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus einer periprothetischen Infektion angelehnt an den „Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen (2017)“ der PRO-IMPLANT Foundation (20).....	24
Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der erhobenen Endpunkte	29
Abbildung 7: Verwendete Prothesentypen 1. - 5. Wechsel	31
Abbildung 8: Wechselalgorithmus der Prothesenkomponenten aller Fälle.....	32
Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Inlaywechsel 1. - 5. Wechsel.....	33
Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Wechselindikationen aller durchgeführten Revisionen.....	34
Abbildung 11: Prozentuale Aufteilung der unter „Sonstige" zusammengefassten Diagnosen.....	35
Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Revisionsindikationen 1. - 5. Wechsel	37
Abbildung 13: Anzahl der periprothetischen Infektionen (DD persistierende Infektionen) im Krankheitsverlauf pro Patienten	42
Abbildung 14: Infektionsfälle und deren Indikationen des Folgewechsels	43
Abbildung 15: Wechselalgorithmus der Infektionsfälle	43

Abbildung 16: Prozentualer Anteil der periprothetischen Infektionen innerhalb der jeweiligen Wechseloperation	46
Abbildung 17: Baumdiagramm Wechselindikationen und -operationen der individuellen Patientenverläufe Teil A	88
Abbildung 18: Baumdiagramm Wechselindikationen und -operationen der individuellen Patientenverläufe Teil B.....	89
Abbildung 19: Baumdiagramm: Individualverläufe der Patienten, bei welchen die erste Wechseloperation aufgrund einer periprothetischen Infektion durchgeführt wurde, unter Darstellung der gewählten Therapiestrategien und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf.....	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der Protheseninfektion nach den Kriterien der PRO-IMPLANT Foundation (2017) (20)	3
Tabelle 2: Einteilung der Protheseninfektionen nach den Kriterien der PRO-IMPLANT Foundation (2017) (20)	5
Tabelle 3: Instabilitätsfaktoren in der Knieendoprothetik nach Pietsch et al. (43).....	6
Tabelle 4: Patientencharakteristika	27
Tabelle 5: Beobachtungszeitraum.....	28
Tabelle 6: Kreuztabelle der Wechselindikationen und der Wechselindikationen des Folgewechsels	38
Tabelle 7: Standzeiten bis zum Eintreten der Wechselindikationen - Mixed Model.....	39
Tabelle 8: Standzeiten der einzelnen Wechselindikationen im Vergleich zur Standzeit der periprothetischen Infektion - Mixed Model	40
Tabelle 9: Durchschnittliche Standzeit in Monaten in Bezug zur Anzahl der durchgeführten Wechseloperationen - Mixed Model	40
Tabelle 10: Zeitraum zwischen den jeweiligen Wechseloperationen (bzw. bis zur Erfassung eines Endpunktes)	41
Tabelle 11: Intraoperativ nachgewiesene Erreger (gruppiert nach Renz et al. (34)) innerhalb der septisch bedingten Wechseloperationen	45
Tabelle 12: Einfluss einer septischen oder aseptischen Wechselindikation der Primärrevision und deren Einfluss auf die Dauer der Standzeiten der Folgewechsel - Mixed Model.....	48
Tabelle 13: Einfluss der Wechselindikation der Primärrevision auf die Anzahl septischer Wechsel im Krankheitsverlauf.....	49
Tabelle 14: Einfluss der Wechselindikation der Primärrevision auf die Anzahl der Revisionen im Krankheitsverlauf.....	50
Tabelle 15: Deskriptive Daten der Gruppierungen patientenbezogener Charakteristika	51

Tabelle 16: Übersicht der patientenbezogenen Faktoren und deren durchschnittliche Versagenszeit in Monaten - Mixed Model.....	52
Tabelle 17: Einfluss patientenbezogener Charakteristika auf die Anzahl septischer Wechseloperationen im Krankheitsverlauf.....	53
Tabelle 18: Einfluss patientenbezogener Charakteristika auf die Anzahl der durchgeführten Wechseloperationen im Krankheitsverlauf.....	55
Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse.....	56
Tabelle 20: Studienvergleich der Hauptversagensgründe von Primär- und Sekundärrevision.....	63

Zusammenfassung

Einleitung: Die Implantation einer Knieendoprothese (Knie-TEP) stellt derzeit den Goldstandard in der Therapie der endgradigen, symptomatischen Gonarthrose dar. Jedoch zeigen sich 10 - 20 % der Patienten nach Knie-TEP-Implantation mit dem Ergebnis unzufrieden. Während die Revisionsindikationen nach Primärimplantation bereits von verschiedenen Autoren analysiert wurden, mangelt es derzeit an einer differenzierten Betrachtung der Revisionsindikationen im Rahmen von Mehrfachwechselln. Ziel der durchgeführten Untersuchung war es daher, die Versagensgründe knieendoprothetischer Mehrfachrevisionen, die Prothesenstandzeiten zwischen den Operationen und diverse Einflussfaktoren auf das Revisionsoutcome zu ermitteln.

Material und Methoden: Die vorliegende unizentrische Kohortenstudie untersuchte retrospektiv alle Patienten, die sich zwischen 2005 und 2015 einem Mehrfachwechsel der einliegenden Knie-TEP am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CSMC) der Charité – Universitätsmedizin Berlin unterzogen. Eingeschlossen wurden nur solche Patienten, deren Revisionen allesamt im oben genannten Zentrum an diesem Schwerpunktzentrum erfolgten. Ein Wechsel wurde definiert als Austausch mindestens einer Komponente im Rahmen von einzeitigen oder mehrzeitigen Wechselsalgorithmen. Alle präoperativen Versagensgründe wurden unter Berücksichtigung der gesamten Krankheitsgeschichte nach aktuellen Standards reevaluiert.

Ergebnisse: Insgesamt konnten die Krankheitsverläufe mit 157 Revisionsoperationen bei 63 Patienten mit Mehrfachrevisionen (2 - 5 Wechsel) der Knie-TEP analysiert werden. Die Follow-up Zeit betrug im Median 59 Monate (0.5 - 150.1 Monate; *SD*: 36.3). Die insgesamt häufigste Revisionsindikation aller ausgewerteten Wechsel (1. - 5. Wechsel) war mit 48 % die periprothetische Infektion. Deutlich seltener führten Instabilitäten (12 %), PE-Abrieb (11 %), Malpositionierung (8 %) oder eine aseptische Lockerung (8 %) zu einer Revision. Mit steigender Wechselsanzahl konnte sowohl ein prozentualer Anstieg der Infektionen ($p = .022$), als auch eine signifikante Reduktion der Prothesenstandzeiten ($p = .003$) nachgewiesen werden. Patienten < 65 Jahre (Primärimplantation) wiesen längere Standzeiten nach Revisionsoperationen auf ($p = .001$). Männer erhielten häufiger einen Knie-TEP-Wechsel aufgrund periprothetischer Infektionen als Frauen ($p = .038$). Adipöse Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) zeigten eine höhere Anzahl von Revisionen ($p = .010$).

Schlussfolgerung: Mehrfachwechsel führten zu einer deutlichen Outcomereduktion bezüglich Funktion und Standzeit. Der hohe Stellenwert der periprothetischen Infektion im Rahmen der Primärendoprothetik spiegelt sich potenziert auch in der Revisionsendoprothetik wider. Eine Optimierung insbesondere der diagnostischen Algorithmen ist weiterhin erstrebenswert, da ein frühes therapeutisches Eingreifen die nachfolgenden Wechselnotwendigkeiten deutlich reduziert.

Abstract

Introduction: The implantation of a total knee arthroplasty (TKA) currently represents the gold standard in the therapy of terminal, symptomatic gonarthrosis. However, 10 - 20 % of patients are dissatisfied with the results after the implantation of a TKA. Whilst revision indications after primary implantation have already been analysed by various authors, there is currently a lack of differentiated consideration of revision indications in the context of multiple changes. The aim of this study is, therefore, to determine the reasons for the failure of multiple TKA revisions, the time to failure in between the revisions, and various factors influencing the revision outcome.

Material and methods: The present unicentric cohort study retrospectively examined all patients who underwent multiple revision procedures (at least 2) of the inserted TKA at the Center for Musculoskeletal Surgery (CMSC) of Charité - Universitätsmedizin Berlin between 2005 and 2015. Only those patients whose revisions were all performed at the aforementioned focus Center were included. A revision was defined as the replacement of at least one component in the context of single or multiple exchange algorithms. All preoperative reasons for failure were re-evaluated according to current standards, taking into account the overall disease history.

Results: In total, the course of the disease could be analysed with 157 revision operations in 63 patients with multiple revisions (2 - 5 changes) of the TKA. The median follow-up time was 59 months (0.5 - 150.1 months; *SD*: 36.3). Periprosthetic infection was the most frequent indication for revision of all evaluated changes (1st - 5th change) with 48 %. Significantly less frequently, instabilities (12 %), PE abrasion (11 %), malpositioning (8 %) or aseptic loosening (8 %) led to a revision. As the number of changes increased, both a percentage increase in infections ($p = .022$) and a significant reduction in the time to failure ($p = .003$) was demonstrated. Patients < 65 years showed a longer time to failure after revision surgery ($p = .001$). Men were changed more frequently due to periprosthetic joint infections than women ($p = .038$). Obese patients (BMI ≥ 30 kg/m²) showed a higher number of revisions ($p = .010$).

Conclusion: Multiple changes led to a significant reduction in outcomes regarding function and service life. The high significance of periprosthetic infection in primary endoprosthetics is also reflected to a greater extent in revision endoprosthetics. Optimisation of the diagnostic

algorithms in particular is still desirable since early therapeutic intervention significantly reduces the need for subsequent changes.

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die endoprothetische Versorgung des degenerativ veränderten Kniegelenkes gilt als Goldstandard der Therapie einer endgradigen Gonarthrose und gehört zu den häufigsten in Deutschland durchgeführten Operationen (Platz 14, Stand 2018) (1, 2). Auch andere Länder verzeichnen, durch den demographischen Wandel und die zunehmend erhaltende Aktivität im Rentenalter, einen stetigen Zuwachs an elektiven endoprothetischen Eingriffen (3, 4). Aktuelle Registerdaten zeigen, dass 97 % der implantierten Knie-TEP Standzeiten von 5 Jahren, 89 % von 10 Jahren, 78 % von 15 Jahren und 70 % von 25 Jahren erreichen (5, 6). Trotz der guten bis sehr guten postoperativen Ergebnisse nach Knieendoprothetischer Versorgung besteht bei 10 - 20 % der Patienten nach Primärimplantation beziehungsweise bei 40 % der Patienten nach Revisionseingriffen eine Unzufriedenheit bezogen auf das Operationsergebnis. Analog zu den weltweit steigenden Primärimplantationszahlen ist auch eine höhere Anzahl an Revisionseingriffen zu verzeichnen (7, 8). Bereits im Jahr 2018 handelte es sich bei jedem zehnten in Deutschland durchgeführten Knieendoprothetischen Eingriff um eine Revisionsoperation (9). Da auf Populationsstudien basierende Berechnungen für die USA bis zum Jahr 2030 einen Anstieg der Primärimplantationen um 637 % und der Revisionen um 601 % zeigen, ist auch in Deutschland zukünftig mit einer starken Zunahme der Revisionsoperationen zu rechnen (4).

Revisionsursachen sind vielfältig und erfordern stets eine kritische Betrachtung klinischer, radiologischer, laborchemischer, mikrobiologischer, histologischer und psychosozialer Komponenten (10). Entsprechend der existierenden Registerdaten stellen derzeit die aseptische Lockerung (29.8 %), die periprothetische Infektion (14.8 %) sowie persistierende Schmerzen unklarer Genese (9.5 %) die häufigsten Wechselindikationen nach Primärimplantation der Knie-TEP dar (11). Durch die Einführung neuer diagnostischer Untersuchungsverfahren und -algorithmen gelingt zudem die immer präzisere Identifikation periprothetischer Infektionen. Vermeintlich aseptische Lockerungen werden zunehmend als periprothetische Infektionen klassifiziert, wodurch das septische Prothesenversagen kontinuierlich an Bedeutung gewinnt (12, 13). Hingegen ermöglichten Fortschritte in der Materialforschung in den letzten Jahren eine drastische Reduktion verschleißassoziierter Revisionsindikationen (11).

Revisionsoperationen gelten im Vergleich zu Primärimplantationen als technisch aufwendiger und anspruchsvoller (14). Des Weiteren bedeuten Revisionsoperationen für den Patienten eine längere

Krankenhausverweildauer, eine höhere Komplikationsrate und eine Verkürzung der Prothesenstandzeit (15). Zudem steigt das Risiko nach einer Wechseloperation für weitere Revisionseingriffe um das Vier- bis Fünffache (16). Die Registerdaten belegen eine deutliche Zunahme der Revisionseingriffe. Jedoch ist eine differenzierte Aufarbeitung der Versagensgründe in der Literatur bisher nicht zu finden. Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Identifikation der Wechselursachen bei Mehrfachrevisionen im Vergleich zu Primärrevisionen, der Bestimmung der Standzeiten und der Ermittlung von Einflussfaktoren auf das Revisionsoutcome.

1.2 Revisionsgründe/Wechselindikationen

Es kann zwischen septischen und aseptischen Revisionsindikationen unterschieden werden. Septische Wechseloperationen dienen der Sanierung akuter oder chronischer periprothetischer Infektionen. Aseptische Wechseloperationen adressieren in der Regel mechanische Komplikationen basierend auf fehlerhaften Implantationen (Malalignment, Malrotation), Lockerungen oder dem Verschleiß der einzelnen Prothesenkomponenten.

1.2.1 Septische Revisionsindikationen - periprothetische Infektion

Eine periprothetische Infektion, ist eine bakterielle oder fugale Besiedlung einer implantierten Endoprothese. Die periprothetische Infektion ist eine seltene (1 - 2 %) (17), jedoch ernste Komplikation in der Primärendoprothetik und stellt sowohl die betroffenen Patienten, als auch das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen (18). Die Diagnose einer periprothetischen Infektion umfasst entsprechend der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) (19) und der PRO-IMPLANT Foundation (20) mehrere Kriterien (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1: Definition der Protheseninfektion nach den Kriterien der PRO-IMPLANT Foundation (2017) (20)

Definition der Protheseninfektion: Vorliegen einer periprothetischen Infektion, wenn ≥ 1 Kriterium erfüllt ist:			
	Kriterium	Sensitivität	Spezifität
Klinik	· Fistel · Eitrige periprothetische Wundsekretion · Intraartikulärer Pus ¹	20 - 30 %	100 %
Histologie	Akute Entzündung im periprothetischen Gewebe ²	95 - 98 %	98 - 99 %
Zellzahl im Punktat ³	> 2.000/ μ l Leukozyten <u>oder</u> > 70 % Granulozyten	93 - 96 %	97 - 98 %
Mikrobiologie	Erregernachweis in:		
	· ≥ 2 Biopsien (bei hochvirulenten Erregern: ≥ 1 positive) ⁴	70 - 85 %	92 %
	<u>oder</u> · Synovialflüssigkeit <u>oder</u> · Sonikat ≥ 50 Kolonien/ml ⁵	60 - 80 % 85 - 95 %	97 % 95 %

¹ Bei der Metall-Metall Gleitpaarung kann Eiter durch Abrieb simuliert werden („Pseudopus“), die Leukozytenzahl im Aspirat ist jedoch normal (Metalldebris sichtbar)

² Akute Entzündung: definiert als ≥ 23 Granulozyten pro High-Power-Gesichtsfeld (= Typ 2 oder 3 nach Krenn und Morawietz)

³ Definition nicht verwendbar bei: · bestehender rheumatischer Arthropathie
· Luxationen
· periprothetischer Fraktur
· Vorliegen einer Fistel
· sechs Wochen postoperativ

Die Leukozytenzahl sollte innerhalb von 24 Std. bestimmt werden (Mikroskopie oder automatisierte Auszählung); geronnene Proben werden mit 10 μ l Hyaluronidase versetzt

⁴ Bei hochvirulenten Erregern (z.B. *S. aureus*, *E. coli*, Streptokokken) oder Patienten unter Antibiotikatherapie ist der Nachweis einer Gewebeprobe signifikant

⁵ Unter Antibiotikatherapie bei *S. aureus* und Anaeroben können schon < 50 Kolonien/ml relevant sein

Neben den Kriterien der EBJIS, finden auch die Kriterien der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) (21) und der Infectious Diseases Society of America (IDSA) (22) Verwendung. Jedoch wird den Kriterien der EBJIS in der Literatur die höchste Sensitivität in der Diagnostik periprothetischer Infektionen attestiert (23). Diese ist zum einen auf niedrigere Cut-Off-Werte bei der Bestimmung der Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit und zum anderen auf die Berücksichtigung der Sonikationsbefunde innerhalb der Kriterien zurückzuführen.

Derzeitig werden drei Infektionswege in der Literatur beschrieben: perioperativ, hämatogen und per continuitatem (12, 24). Mit einem Anteil von circa 60 % stellt die perioperative Besiedlung den häufigsten Infektionsweg periprothetischer Infektionen dar (12). Ursächlich ist meist eine intraoperative Keimbefestigung beispielsweise bedingt durch die chirurgische Technik (12) oder eine aerogene Übertragung (25, 26). In Abhängigkeit der Erregervirulenz manifestieren sich diese Infektionen früh, bis zu vier Wochen nach dem operativen Eingriff oder mit einer zeitlichen Verzögerung von in der Regel 3 - 36 Monaten (12).

Hämatogene Infektionen zeigen meist ein akutes klinisches Bild. Eine Besiedlung des Implantates ist auf eine Bakteriämie basierend auf einer Urosepsis, Pneumonie oder bakteriellen

Gastroenteritis zurückzuführen. Das Risiko für eine hämatogene Besiedlung der Prothese besteht lebenslänglich, jedoch ist es in den ersten zwei Jahren nach einer Implantation am höchsten (12). Die direkte Besiedlung (per continuitatem) kann zum Beispiel durch postoperative Wundheilungsstörungen oder die Infektion benachbarter Kompartimente erfolgen (12, 24).

Unabhängig von dem zugrundeliegenden Infektionstypus ist bereits eine geringe Erregeranzahl ausreichend (27), um auf körperfremden Materialien innerhalb von wenigen Stunden einen Biofilm zu bilden (28). Dieser besteht aus einer Polysaccharid-Matrix (24, 29). Der Biofilm erschwert den Nachweis der Mikroorganismen in der Synovialflüssigkeit, da diese oft unterhalb des Biofilms, in sessiler Form auf der Prothesenoberfläche adhärieren (24, 29). Gelenkpunktionen ermöglichen jedoch ausschließlich den Nachweis planktonischer Bakterien (30, 31). Die Punktionsergebnisse sind daher bis zu 30 % falsch negativ (32). Des Weiteren beeinflussen mikrobiologische Kulturbedingungen, Keimeigenschaften (zum Beispiel Wachstumsgeschwindigkeit), die Art der Probengewinnung (Abstrich, Flüssigkeit, Gewebe) und eine eventuell stattgehabte Antibiotikatherapie die Sensitivität der Diagnostik und führen zu einer Streuung der Sensitivitätswerte diagnostischer Methoden (24).

Es ist essenziell, die Virulenz der Erreger zu unterscheiden. Hochvirulente Erreger wie zum Beispiel *Staphylococcus aureus* führen oftmals bereits kurz nach ihrer, in der Regel hämatogen stattgefundenen Besiedlung, zu „High-grade-Infekten“ mit fulminantem Infektgeschehen. Sogenannte „Low-grade-Infekte“ werden hingegen in der Regel durch niedrigvirulente Mikroorganismen wie koagulasenegative Staphylokokken vorwiegend perioperativ übertragen und führen mit zeitlicher Verzögerung zu einem meist subklinischen Verlauf (27). Einzige Symptome sind in der Regel zunehmende, anteilig persistierende Schmerzen oder eine radiologische Frühlockerung (24). Dieses klinische Bild erschwert die Differenzierung zwischen einer Low-grade-Infektion mit osteolytischer Prothesenlockerung, bedingt durch das infektbedingte, periprothetische Granulationsgewebe (33) und einem aseptischen Frühversagen, das ebenfalls mit einer Lockerung einhergeht (24).

Rifampicin-resistente Staphylokokken und Ciprofloxacin-resistente gramnegative Bakterien („small colony variants“), *Pseudomonas aeruginosa* und Pilze bilden die Gruppe der „difficult to treat“ („Problemerreger“). Diese stellen eine besondere Herausforderung dar, da ihre Behandlung die Verwendung von Reserveantibiotika erfordert (34).

Die Auswahl eines adäquaten Therapieverfahrens richtet sich nach der aufgeführten „Einteilung periprothetischer Infektionen“ (34) (vgl. Tabelle 2). Entscheidend für die Therapieauswahl ist die Qualität des Biofilms (12, 24). Bei einer akuten Infektion mit kurzer Symptombdauer (< 4 Wochen nach Implantation) (12) und einem noch nicht ausgereiften Biofilm, kann eine Sanierung des Infektes durch einen Wechsel der mobilen Teile gelingen, sofern keine Implantatlockerung vorliegt (12, 24). Bestehen die Symptome länger als vier Wochen (chronische periprothetische Infektion) ist die Ausbildung eines reifen Biofilms anzunehmen (24) und eine Sanierung des Infektes ist nur durch einen kompletten Endprothesenwechsel zu erreichen (12, 20). Ferner können chronische Infektsituationen die Lockerung der einliegenden Prothese bedingen (12, 20).

Tabelle 2: Einteilung der Protheseninfektionen nach den Kriterien der PRO-IMPLANT Foundation (2017) (20)

Einteilung der periprothetischen Infektionen		
	Akute Protheseninfektion (unreifer Biofilm)	Chronische Protheseninfektion (reifer Biofilm)
Pathogenese: · Perioperativ · Hämatogen <u>oder</u> per continuitatem	<u>Früh postoperativ („High-Grade-Infektion“):</u> < 4 Wochen nach Operation Symptombdauer < 3 Wochen	<u>Verzögert („Low-Grade-Infektion“):</u> > 4 Wochen nach Operation (→ typischerweise 3 Monate bis 3 Jahre) Symptombdauer ≥ 3 Wochen
Klinik	· Akute Schmerzen · Fieber · Gerötetes, geschwollenes Gelenk · Prolongierte postoperative Wundsekretion (> 7-10 Tage)	· Chronische Schmerzen · Lockerung der Prothese · Fistel
Erreger	<u>Hochvirulent:</u> · <i>Staphylococcus aureus</i> · Gram-negative Bakterien (z.B. <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	<u>Niedrigvirulent:</u> · koagulase-negative Staphylokokken (z.B. <i>Staphylococcus epidermidis</i>) · <i>Propionibacterium acnes</i>
Behandlung	<u>Débridement und Erhalt der Prothese</u> (Wechsel der mobilen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

1.2.2 Aseptische Versagensgründe

1.2.2.1 Instabilität

Die Instabilität stellt mit 8 - 30 % (35 - 39) eine der häufigsten Revisionsindikationen bei primärer Prothesenimplantation dar. Sie resultiert in der Regel aus einem unbalancierten Streck- und/oder Beugespalt, hervorgerufen durch beispielsweise insuffiziente Bandstrukturen, zu niedrig gewählten Kopplungsgrad, Achsfehlstellungen und Deformitäten (40, 41) (vgl. Tabelle 3). Zu

unterscheiden sind anterior-posteriore, medio-laterale und multidirektionale Instabilitäten (40). Patienten klagen in der Regel über wiederkehrende Knieschwellungen (39) sowie über Belastungsschmerzen vor allem beim Treppabgehen in Midflexion (41). Diagnostisch ist die Stabilitätsprüfung im Rahmen der klinischen Untersuchung hinweisend auf eine Instabilität (42).

Tabelle 3: Instabilitätsfaktoren in der Knieendoprothetik nach Pietsch et al. (43)

Instabilitätsfaktoren in der Knieendoprothetik	
Malalignment	Achsabweichung bzw. verbliebene Deformität
Malrotation	Rotationsabweichung der Femurkomponente mit instabilem Beugespalt
	Rotationsabweichung der Tibiakomponente mit pathologischem Patellatracking
Instabilität	Knöcherner Beuge- und Streckspalt nicht symmetrisch, Beugespalt zu groß
	Weichteilrelease ungenügend, asymmetrischer instabiler Beugespalt
	Inlay zu klein gewählt, zu viel Spiel im Beugespalt
	Tibialer Slope zu hoch, zu viel Spiel im Beugespalt
	Gelenklinie zu niedrig, Instabilität in 60° Beugung
	Insuffizienter Streckapparat
Prothesentyp	Kreuzbänderhaltende Prothese bei insuffizientem hinterem Kreuzband
	Kreuzbänderhaltende Prothese bei nicht perfekt balanciertem Beugespalt
	Mobiles Inlay bei nicht perfekt balanciertem Beugespalt
	Allgemein falsche intraoperative Prothesenwahl mit zu geringem Kopplungsgrad

1.2.2.2 Aseptische Lockerung

Neben der Infektion und der Instabilität stellt die aseptische Lockerung in 16 - 41 % der Fälle einen der häufigsten Versagensgründe primärer Prothesenimplantationen dar (35 - 39).

Zu den Ursachen der aseptischen Lockerung werden zum einen erhöhte Scherkräfte auf das Knochen-Zement-Interface (33) sowie ein reduzierter Knochenstoffwechsel, insbesondere als Folge septischer Voroperationen gezählt (44). Zum anderen können durch Polyethylenabriebpartikel (PE-Abrieb) bedingte Osteolysen eine aseptische Lockerung begünstigen (33). Umlaufende Lysesäume mit einer Größe über 2 mm oder die Migration einer Prothesenkomponente gelten in der präoperativen Bildgebung als beweisend für eine Lockerung der Endoprothese (33). Anhand von intraoperativ entnommenen Gewebeproben ist histologisch eine finale Diagnosesicherung möglich (45).

1.2.2.3 Polyethylenabrieb (PE-Abrieb)

Polyethylen (PE) ist ein Kunststoff, aus welchem die Inlaykomponente und der Retropatellarersatz hergestellt werden (9). Die Gleitpartner unterliegen einem hohen mechanischen und tribologischen

Druck, der in der Folge zur Entstehung von Abriebpartikeln führt (46). Diese bedingen eine chronische, periprothetische Entzündungsreaktion mit der Entstehung von Osteolysen. Hierdurch kommt es zeitlich verzögert zu einer Lockerung der Prothese und ihrem vorzeitigen Versagen (33). In der Bildgebung zeigt sich neben den Osteolysen, die abriebbedingte asymmetrische Verschmälерung des Polyethylens (10). Des Weiteren ist eine Diagnosesicherung des PE-Abriebes in der histologischen Untersuchung möglich (45).

Diese in der Regel auf Materialverschleiß beruhende Indikation verliert seit der Einführung der ultrahochvernetzten, mit Vitamin E angereicherten PE-Komponenten (47) zunehmend an Bedeutung (11). Aktuelle Arbeiten geben den PE-Verschleiß in noch circa 7 % der Fälle als Revisionsursache an (39).

1.2.2.4 Malpositionierung

Das Malalignment oder die Malrotation der Prothesenkomponenten zählen neben der Instabilität und der aseptischen Lockerung mit 2 - 21 % (35 - 39) ebenfalls zu den häufigsten Revisionsindikationen bei schmerzender Primärendoprothese. Eine Fehlpositionierung des Implantates hat vielfältige Auswirkungen auf die Kinematik des Kniegelenkes (48). Die daraus resultierende Fehlbelastung führt in der Regel zu schmerzhaften Funktionsstörungen (48).

Das Malalignment ist definiert als eine iatrogen verursachte Fehlstellung der Beinachse (49) in deren Folge es häufig zu patellofemorale Symptomen, muskulären Dysbalancen oder auch sekundären Instabilitäten kommt (43).

Die Malrotation hingegen beschreibt eine Rotationsabweichung von Femur oder Tibia (50). Eine Rotationsabweichung der Femurkomponente führt zu einem instabilen, asymmetrischen Beugespalt und zu einem veränderten Patella-Tracking (43, 51). Als pathologisch zu erachten sind eine Außen- oder Innenrotation der Femurkomponente von $> 10^\circ$ bis $> 5^\circ$ (50, 52, 53) sowie eine Tibiainnenrotation $> 11 - 18^\circ$ (52, 54).

Eine zu groß gewählte Komponente kann ein femorales oder tibiales Overstuffing provozieren und somit zu einer Reizung der ligamentären Strukturen und Weichteile führen (55). Diese statischen Impingementsyndrome lassen sich anhand von radiologischen Standardaufnahmen verifizieren (56). Für den Nachweis eines dynamischen Impingement, als Folge einer pathologischen Kinematik, ist jedoch die Untersuchung mittels Bildwandler hilfreich (56).

Die fehlerhafte Rekonstruktion der Gelenklinie kann eine Patella baja begünstigen. Diese wird in der Literatur mit anterioren Knieschmerzen und limitierter Beugefähigkeit assoziiert (57). Die Diagnose erfolgt in der seitlichen Röntgenaufnahme des Kniegelenkes in 30° Beugung über die

Berechnung des Insall-Salvati, Blackburn-Peel oder Caton-Deschamps-Index ($< 0,8$) (58). Radiologisch lässt sich die Patellaführung anhand von tangentialen Defilee-Aufnahmen beurteilen (33).

1.2.2.5 Sonstige

Neben den bereits aufgeführten Revisionsursachen, existieren seltenere Revisionsindikationen wie beispielsweise die Arthrofibrose (4.5 %), Insuffizienzen des Streckapparates (0.3 %), periprothetische Frakturen (0.1 - 6 %) oder sekundäre Retropatellararthrosen (4 %) (55, 59).

Die Arthrofibrose ist eine „(schmerzhafte) Bewegungseinschränkung mit Gelenksteife aufgrund exzessiver Bindegewebevermehrung bei inflammatorischen Prozessen“ (60). Diagnostisch wegweisend ist vor allem die klinische Untersuchung mit einer verminderten Flexion ($< 90^\circ$) sowie einem Extensionsdefizit ($> 5^\circ$ Extensionsverlust) (60, 61).

Die Insuffizienz des Streckapparates führt oftmals zu einem Funktionsverlust des Kniegelenkes. Ursachen können sowohl Patellafrakturen, als auch Rupturen und Elongationen der Quadrizeps- oder Patellasehne sein (62, 63). Diese führen zu einem aktiven Streckdefizit in der körperlichen Untersuchung (63). Radiologische Aufnahmen geben Aufschluss über die Position der Patella (64). Eine Qualitätsbeurteilung des Sehnenstatus kann sonographisch oder mittels MRT erfolgen (63). Prädisponierend sind neben systemischen Erkrankungen, wie Adipositas, rheumatoider Arthritis, Kortikosteroidbehandlung, auch Prothesenmalpositionierungen und intraoperative Verletzungen des Streckapparates bei der primären Implantation (43, 62).

Im Rahmen von Revisionsoperationen steigt die Inzidenz intraoperativer periprothetischer Frakturen im Vergleich zur Primärimplantation deutlich an (55, 65). Neben Traumata können auch abriebbedingte oder pathologische Osteolysen eine periprothetische Fraktur bedingen (55, 66 - 68). Allgemeine Risikofaktoren, wie Osteoporose und eine schlechte Vaskularisierung, beispielsweise nach vorausgegangenen septischen Eingriffen, stellen Risikofaktoren einer periprothetischen Fraktur dar (66, 69).

1.3 Revisionsoperationen

Ein strukturelles Vorgehen zur Identifikation des zugrundeliegenden Versagensmechanismus ist unverzichtbar, da die Diagnose für die Auswahl der adäquaten Therapiestrategie von essenzieller

Bedeutung ist (56). Die Verwendung von diagnostischen und therapeutischen Algorithmen ermöglicht eine zeitnahe Diagnose sowie eine effektive Behandlung (10).

1.3.1 Präoperativer Diagnosealgorithmus

Jede schmerzhafte Knieprothese ist bis zum Beweis des Gegenteils als periprothetische Infektion zu sehen. Abbildung 1 zeigt den diagnostischen Algorithmus bei Vorliegen einer schmerzhaften Knie-TEP (10, 20).

Der diagnostische Algorithmus beruht im ersten Schritt auf einer Basisdiagnostik bestehend aus Anamnese, klinischer Untersuchung, Bildgebung und Labor (10, 64). Während anamnestisch der Schmerzcharakter richtungsweisend ist, liegt der Fokus der klinischen Untersuchung auf dem Bewegungsausmaß, der Bandstabilität sowie dem Lokalbefund (64). Bei letzterem ist insbesondere auf Infektzeichen (calor, rubor, dolor, tumor und functio laesa) als Hinweis auf eine periprothetische Infektion zu achten (10). Zudem muss eine aktuelle Bildgebung die Diagnostik komplettieren. Durch diese kann insbesondere ein Malalignment, ein patellofemorales Maltracking oder auch eine Lockerung der einliegenden Knie-TEP ausgeschlossen werden (10, 64). Der Vergleich der prä- und postoperativen Bildgebung mit aktuellen Aufnahmen kann weitere Klarheit schaffen und beispielsweise ein patellofemorales Overstuffing oder ein reduziertes posteriores Kondylenoffset identifizieren (10, 64).

Unabhängig von der klinischen und radiologischen Diagnostik sollte immer auch eine laborchemische Bestimmung der Infektparameter (C-Reaktives Protein - CRP) sowie eine sterile Gelenkpunktion die Diagnostik bei schmerzhafter Knieprothese vervollständigen, um eine gleichzeitige „Low-Grade Infektion“ auszuschließen (10, 13). Die gewonnene Synovialflüssigkeit wird sowohl mikrobiologisch, als auch zytologisch untersucht. Eine mikrobiologische Kultur mit 14-tägiger Inkubation, weist aufgrund des bereits beschriebenen Biofilms eine Sensitivität von 60 - 80 % (Spezifität 97 %) auf. Trotz einer negativen Kultur kann eine periprothetische Infektion daher nicht ausgeschlossen werden. Zuverlässiger ist die Bestimmung der Leukozyten im Punktat. Das Vorliegen von mehr als 2000 Leukozyten/ μ l oder > 70 % neutrophilen Granulozyten in der zytologischen Untersuchung bestätigt die periprothetische Infektion (Sensitivität 93 - 96 %, Spezifität 97 - 98 %) (27).

Bei unklarem klinischen und paraklinischen Befund besteht die Möglichkeit der diagnostischen Arthroskopie (10). Diese ermöglicht neben der Stabilitätsuntersuchung der Endoprothese in Narkose auch die Entnahme multipler Gewebeproben für die mikrobiologische und histologische

Untersuchung (70). Empfohlen ist die Gewebeentnahme von 5 - 6 Proben an Lokalisationen mit makroskopischem Infektionsaspekt (22, 70, 71). Die Sensitivität der histologischen Gewebeuntersuchung liegt zwischen 70 - 85 % (Erregernachweis bei ≥ 2 Gewebeproben; Spezifität 92 %). Die höchste diagnostische Sensitivität lässt sich durch die Sonikation intraoperativ entnommener Prothesenkomponenten erreichen (Sensitivität 85 - 95 %; Spezifität 95 %; ≥ 50 Kolonien/ml) (vgl. Tabelle 1) (12, 20).

Erlaubt die Basisdiagnostik keine finale Diagnosestellung, folgen ergänzende Untersuchungen, wie beispielsweise eine Computertomographie (CT), zur Detektion bestehender Malrotationen (64). Ist eine eindeutige Diagnosestellung weiterhin nicht möglich, sollte eine differentialdiagnostische Abklärung seltener Indikationen, wie zum Beispiel einer Arthrofibrose oder psychosomatischer Schmerzen erfolgen (10). Allergien auf Prothesenbestandteile sind Gegenstand aktueller Forschung und werden kontrovers diskutiert (72). Auch Angststörungen (73) und Depressionen (74) sollten im Falle einer unklaren Schmerzsymptomatik ausgeschlossen werden (75).

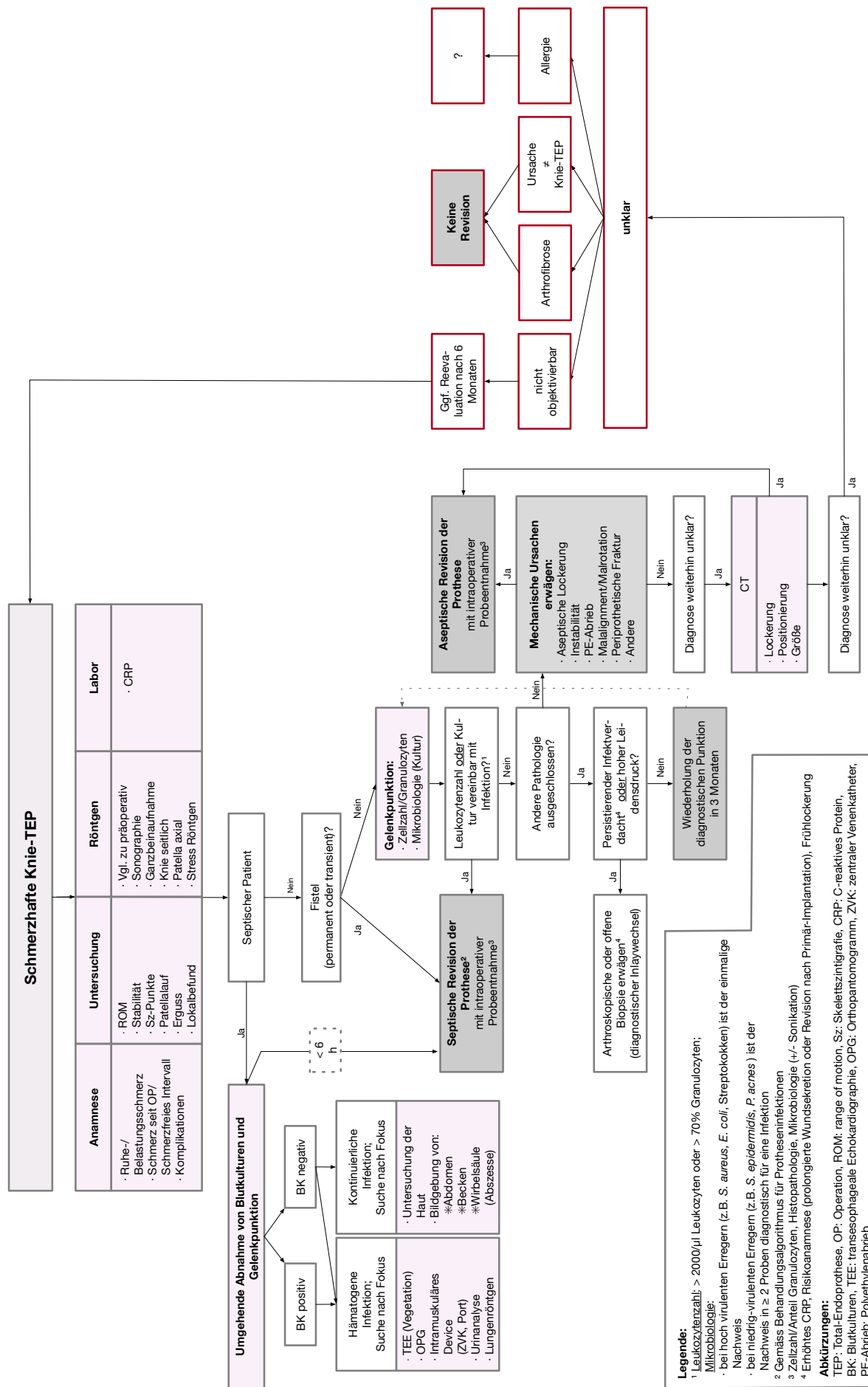


Abbildung 1 :Zusammenschau des „Diagnostischen Algorithmus einer schmerzhaften Knie-TEP“ nach Thiele et al. (10) und dem „Diagnostischen Algorithmus einer periproteitischen Infektion der PRO-IMPLANT Foundation (20)

1.3.2 Behandlungsalgorithmus

Ist die Ursache der Beschwerden nicht zu eruieren oder wurde durch den Wechsel der Knie-TEP keine Besserung der Beschwerden erreicht, kann laut Behandlungsalgorithmus ein konservativer Therapieversuch unternommen werden (vgl. Abbildung 2) (56).

Sind die Beschwerden auf einen aseptischen Versagensgrund zurückzuführen, kann ein einzeitiger Prothesenwechsel erfolgen (vgl. Abbildung 2) (10, 12, 20).

Die Therapie akuter und chronischer periprothetischer Infektionen unterscheidet sich aufgrund der Qualität des Biofilms (10, 20). Der unreife Biofilm im Rahmen akuter Infektionen (< 4 Wochen) ermöglicht eine Infektsanierung unter Prothesenerhalt durch Wechsel der mobilen Teile (12, 34). Eine chronische Infektsituation (> 4 Wochen) eines immunkompetenten Patienten mit bekanntem Erregernachweis, ohne relevante Resistenzen, kann ebenfalls durch einen einzeitigen Prothesenwechsel samt radikalem Débridement und Lavage saniert werden (27). Alle anderen Infektsituationen erfordern ein mindestens zweizeitiges Vorgehen (12, 20).

Neben der Explantation der einliegenden Prothese ist, im Rahmen der septischen Wechseloperation, auch das Débridement inklusive der Entfernung des Zementes und der fibrösen Membranen für eine Reduktion der Keimlast von höchster Priorität (76). Im prothesenfreien Intervall kann in Abhängigkeit der knöchernen und ligamentären Situation ein mobiler oder statischer Spacer gewählt werden (77). Die Verwendung eines Spacers verhindert eine Kapselschrumpfung (78).

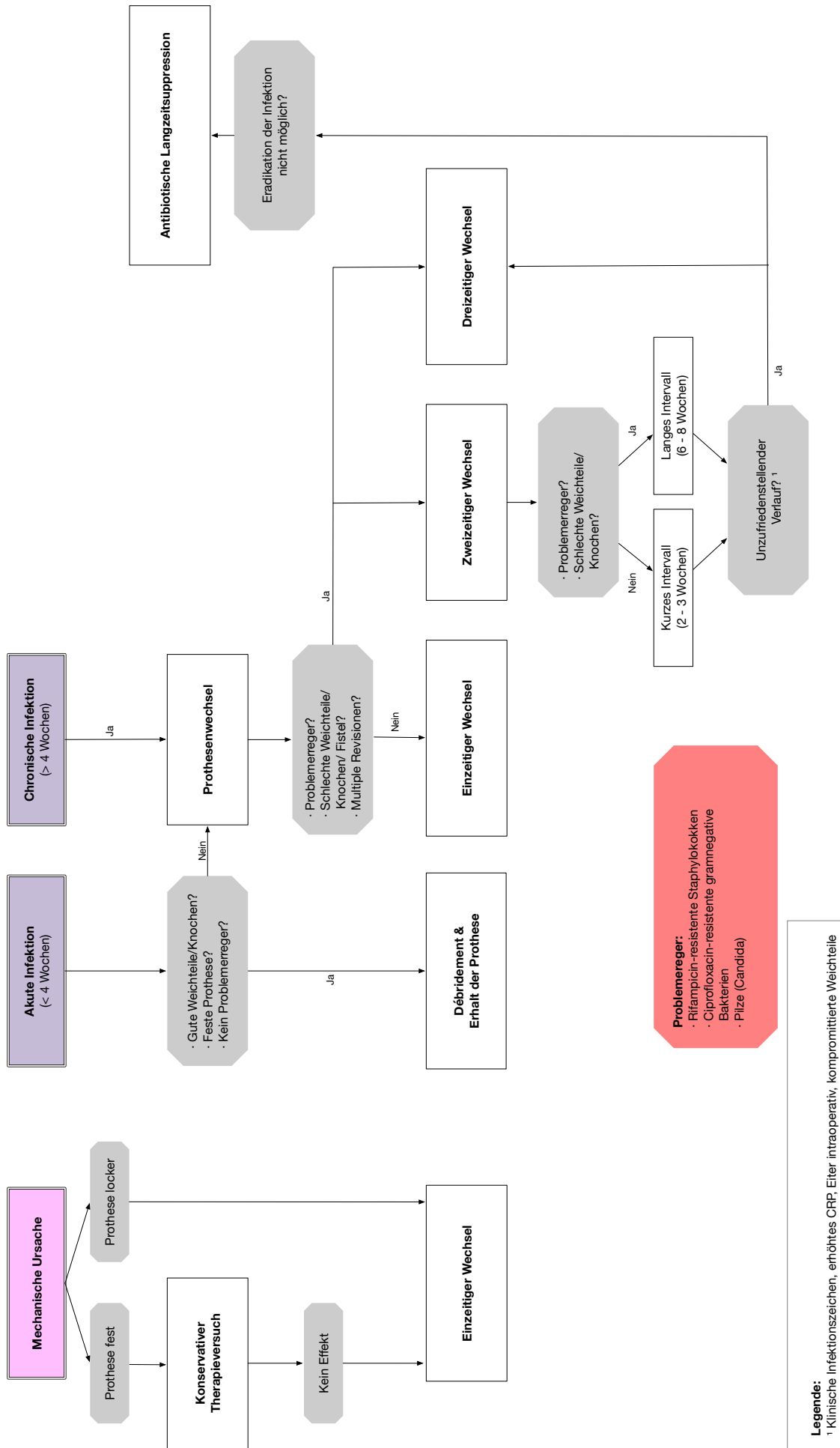


Abbildung 2: Zusammenschau der Darstellungen „Therapie einer schmerzhaften Knie-TEP“ von Pietsch und Hofmann (56) und des Pocket Guides der PRO-IMPLANT Foundation „Behandlungsalgorithmus einer periprosthetischen Infektion“ (20)

Das prothesenfreie Intervall beträgt in der Regel sechs Wochen (79). Ein mehrzeitiges Vorgehen mit einem zwei- bis dreimaligem Spacer-Wechsel (80) ist bei chronisch rezidivierenden beziehungsweise persistierenden Infektionen, „Problemerregern“ (z. B. „small colony variants“, Pilze) (12) und bei defizitären Weichteilsituationen empfohlen (20, 27).

Im Rahmen der Infekttherapie schließt sich der chirurgischen Therapie eine zwölfwöchige Behandlung mit einem Biofilm-aktiven Antibiotikum an (z. B. Rifampicin) (vgl. Abbildung 5), um die Prothese nach Reimplantation vor einer erneuten Erregerbesiedlung zu schützen. Die zunächst kalkulierte Therapie wird nach Vorlage des AntibioGRAMMS resistenzgerecht umgestellt (12,20). Durch optimale Therapiekonzepte werden bei periprothetischen Infektionen Erfolgsraten über 90 % erreicht (12).

1.3.3 Histologische Untersuchung

Alle intraoperativ entnommenen Gewebeproben werden histologisch aufgearbeitet (81). Ein standardisiertes Diagnoseschema für die Untersuchung histopathologischer Veränderungen endoprothetisch versorgter Gelenke bildet die erweiterte Konsensus-Klassifikation nach Krenn et al. (45). Die Konsensus-Klassifikation unterscheidet vier Typen der Endoprothesenlockerung (45, 81): abriebinduziert (Typ I), infektbedingt (Typ II), kombiniert (Typ III) und indifferent (Typ IV). Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung, unter Verwendung der Klassifikation, zeigen eine höhere Sensitivität, als die Kultur von Synovialflüssigkeiten und intraoperativer Gewebeproben (95 % vs. 78 % vs. 57 %) (82). Gefrierschnitte ermöglichen, wie auch die Bestimmung der Leukozytenzahl in der Synovia, einen intraoperativen Schnelltest zum Infektionsausschluss (83).

1.3.4 Mikrobiologische Untersuchung

Die explantierten Prothesenkomponenten werden zudem nach erfolgter Sonikation mikrobiologisch untersucht (34). Mittels Ultraschallbades erfolgt die Zerstörung des Biofilms und der Nachweis zuvor sessiler Bakterien wird ermöglicht (34, 84). Die Sonikation bietet eine Spezifität von 99 %, ihre Sensitivität liegt mit 79 % signifikant höher ($p < .001$) als die von Gewebeproben (61 %) (34). Die kombinierte Interpretation der Sonikations- und histologischen Befunde ergibt eine weitere Steigerung der diagnostischen Validität (84). Aussagekräftige Befundergebnisse der Gewebeproben und der Sonikationsflüssigkeit sind nach circa 14-tägiger Kultivierung zu erwarten (34, 56). Durch molekulare Methoden (zum Beispiel Multiplex-PCR) zur Untersuchung der Sonikationsflüssigkeit erhofft man sich zukünftig eine weitere

Sensitivitätssteigerung (Sensitivität: 96 %; Spezifität: 100 %) für den Erregernachweis vor allem unter Antibiotikatherapie (34, 85).

In der Literatur werden die mikrobiologisch nachgewiesenen Erreger anhand ihrer spezifischen Erregereigenschaften in Bezug auf periprothetische Infektionen untergliedert. **Koagulase negative Staphylokokken** (z. B. *Staphylococcus epidermidis*) führen meist zu Low-Grade-Infekten, während hochvirulente **Staphylococcus aureus** einen typischen Erreger von High-Grade-Infekten darstellen (12). Aufgrund ihres häufigen Vorkommens zählen *Staphylococcus aureus* zu den wichtigsten Erregern periprothetischer Infektionen (86). Oft sind nosokomiale, hämatogene Infektionswege ursächlich für eine Besiedlung der Knie-TEP mit diesem Erreger (12, 86).

Auch **Streptokokken** (z. B. *Streptococcus pneumoniae*) **und Enterokokken** (z. B. *Enterococcus Faecalis*) zählen zu den typischen Erregern von High-Grade-Infekten (12). Während Streptokokken ein akutes Krankheitsbild mit Fieber und systemischen Symptomen hervorrufen (87, 88), führen Enterokokken bei monomikrobieller Besiedlung aufgrund ihrer niedrigen Virulenz eher zu Low-Grade-Infekten (86). Häufiger werden Enterokokken jedoch im Rahmen von polymikrobiellen Infektionen mit einem fulminanten Krankheitsgeschehen nachgewiesen. Ebenfalls führen **gramnegative Stäbchen** (z. B. *Escherichia coli*) häufig innerhalb von polymikrobiellen Infektionen zu Frühinfekten (89, 90). Die hohe Virulenz der meisten gramnegativen Erreger führt in der Regel zu einem akuten Krankheitsbild, von welchem vorwiegend ältere Personen betroffen sind (91).

Anaerobier (z. B. *Propionibacterium acnes*) sind im klinischen Alltag zum Teil schwer isolierbar. Häufig ist deren Nachweis auf Kontaminationen zurückzuführen. Die klinischen Verläufe einer periprothetischen Infektion mit Anaerobiern gestalten sich aufgrund mangelnder Infektzeichen oft langwierig (86).

Mischinfektionen verschiedener Erreger treten größtenteils innerhalb der ersten 90 Tage nach der Implantation auf (92). Als Risikofaktor für eine polymikrobielle periprothetische Infektion zählen: rheumatoide Arthritis (93), ein höherer Komorbiditätsindex (94), ein Alter > 65 Jahren sowie Wunddrainage und -dehiszenz nach der Prothesenimplantation (92).

Weniger als 1 % der periprothetischen Infekte ist auf eine **fugale** Besiedlung zurückzuführen (95). Pilz-Infektionen treten vermehrt nach TEP-Revisionen auf, wobei überwiegend Candida-Spezies nachgewiesen werden (95).

Die Häufigkeit kulturnegativer periprothetischer Infektionen **ohne Erregernachweis** variiert in der Literatur zwischen 5 - 35 % (96, 97). In den meisten Fällen treten kulturnegative Infektionen mit einer zeitlichen Verzögerung von mehr als 3 Monaten nach Implantation auf (98).

Ausschlaggebend für die Diagnostik einer periprothetischen Infektion sind in diesen Fällen klinische Zeichen (z. B. periprothetische Eiterbildung) oder die histologische Sicherung einer akuten Entzündung (86). Als Ursachen für den ausbleibenden Nachweis gelten unter anderem vorausgegangene Antibiotikatherapien, eine falsche Anwendung der mikrobiologischen Nachweismethoden sowie mangelnde diagnostische Methoden (99 - 101).

1.4 Wissenschaftlicher Hintergrund und Zielsetzung der Arbeit

Trotz einer Vielzahl von heterogenen Studien (35 - 39) und weltweiter Register (9, 102) zur Ermittlung von Standzeiten und Versagensursachen nach primärer Knieendoprothesenversorgung, mangelt es derzeit an einer detaillierten Analyse der Versagensgründe bei Mehrfachrevisionen (103, 104). Die vorliegende Arbeit soll entsprechend im retrospektiven, unizentrischen Studiendesign die Revisionsindikationen sowie Standzeiten, Einflussfaktoren und Krankheitsverläufe von Patienten mit einliegender Revisionsendoprothese analysieren. Zur Beantwortung dieser übergeordneten Fragestellungen erfolgte die detaillierte Analyse der folgenden Sachverhalte:

- 1) Versagensgründe und Wechselanzahl:
 - a) Was sind die häufigsten Gründe für eine wiederholte Revision nach knieendoprothetischer Versorgung?
 - b) Wie lange sind die Standzeiten, bis ein Versagen der Prothese aufgrund eines spezifischen Versagensgrundes eintritt?
 - c) Beeinflusst die Entität des Versagensmechanismus (septisch/aseptisch) die Standzeiten?
 - d) Verändern sich die Standzeiten mit zunehmender Anzahl von Wechseloperationen?

- 2) Periprothetische Infektionen:
 - a) Auf welche Erreger sind die periprothetischen Infektionen zurückzuführen und stehen diese in einer Verbindung mit der Revisionsanzahl?
 - b) Hat die Anzahl der durchgeführten Revisionen einen Einfluss auf die Inzidenz periprothetischer Infektionen?
 - c) Beeinflusst eine initial septische Revisionsindikation die Standzeit nachfolgender Endoprothesen und die Anzahl septischer Wechsel im Krankheitsverlauf?
 - d) Wie häufig ist eine erneute periprothetische Infektion nach bereits erfolgter Infektsanierung?

-
- 3) Patientenbezogene Faktoren und deren Einfluss auf das Revisionsoutcome:
- a) Hat der BMI (Body-Mass-Index), das Geschlecht oder das Alter einen Einfluss auf die Dauer der Prothesenstandzeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen?
 - b) Hat der BMI, das Geschlecht oder das Alter einen Einfluss auf die Anzahl der septischen Revisionen des jeweiligen Patienten?
 - c) Hat der BMI, das Geschlecht oder das Alter einen Einfluss auf die Anzahl der durchgeführten Revisionsoperationen des jeweiligen Patienten?

2 Material und Methoden

2.1 Ethische Grundlagen

Bei der Erstellung dieser Arbeit wurde die „Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis“ beachtet und eingehalten. Die Durchführung der vorliegenden Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und bewilligt (EA1/341/15).

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Als Wechsel- beziehungsweise Revisionsoperationen wurden alle septischen und aseptischen Eingriffe definiert, die mit einem Teilwechsel oder kompletten Wechsel der einliegenden Knieendoprothese einhergingen. Zweizeitige septische Revisionen wurden dabei zu einem Eingriff zusammengefasst. Die Wechseleingriffe wurden in zeitlicher Abfolge nummeriert.

Als Standzeit wurde der Zeitraum von der Implantation der Knie-TEP bis zur nachfolgenden Revision mit erneuter Knie-TEP-Implantation (einzeitiger Wechsel) beziehungsweise Spacer-Implantation (zwei-/mehrzeitiger Wechsel) oder bis zum Eintreten eines Endpunktes definiert.

Einschlusskriterien:

- Wechsel, die der festgelegten Wechseldefinition entsprachen und *durchgehend* am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) der Charité - Universitätsmedizin Berlin erfolgten
- mindestens zwei Wechseleingriffe an der einliegenden Knie-TEP
- keine externen Eingriffe an der einliegenden Knie-TEP innerhalb des Studienzeitraumes
- vollständige Dokumentation des gesamten Krankheitsverlaufes

Ausschlusskriterien:

- Revisionseingriffe beziehungsweise nur eine am CMSC durchgeführte Wechseloperation
- externe Revisionseingriffe mit Ausnahme der Primärimplantation
- initiale/singuläre Spacerversorgung beziehungsweise Zuweisung mit Spacer von Extern
- unvollständiger Datensatz
- Knieendoprothesenversorgung aufgrund einer Tumorerkrankung oder einer posttraumatischen Gonarthrose (Verhinderung eines Bias durch die zugrundeliegende Ätiologie)

2.3 Datenakquise

Es erfolgte die Sichtung aller Patienten, die zwischen dem 01.01.2005 bis zum 31.08.2015 durch den OPS-Code der Kategorie 5-823 „Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Kniegelenk“, OPS-Version 2015 mittels der Software SAP, am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) der Charité - Universitätsmedizin Berlin codiert wurden.

Durch dieses Vorgehen konnten 787 Patienten ermittelt werden (vgl. Abbildung 3). Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 531 Patienten von der nachfolgenden Analyse ausgeschlossen. Bei 233 Patienten lag eine unvollständige Dokumentation des Krankheitsverlaufes vor, 153 Patienten erhielten im Studienzeitraum lediglich eine Primärrevision, 71 waren durch das DRG-System fehlerhaft zugeordnet, 30 wurden initial oder singular mit einem Spacer versorgt beziehungsweise mit einem einliegenden Spacer von Extern zugewiesen, 44 wurden aufgrund einer Tumorerkrankung oder einer posttraumatischen Gonarthrose ausgeschlossen.

Um ein Bias durch unterschiedliche Diagnostik und Therapiealgorithmen zu vermeiden, wurden in einem nächsten Schritt Patienten mit externen Primär- und Sekundärrevisionen ($n = 189$) sowie externen Eingriffen an der einliegenden Endoprothese im Untersuchungszeitraum ($n = 4$) ausgeschlossen.

Um eine lückenlose Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe zu ermöglichen, wurden alle weiteren am CMSC durchgeführten Wechseloperationen des jeweiligen Patienten vor dem Jahr 2005 sowie im Zeitraum 2015 - 2019 erfasst und analysiert. Lediglich, wenn alle durchgeführten Wechseloperationen den Studienkriterien entsprachen, erfolgte der Studieneinschluss des Patienten. Final wurden die Krankheitsverläufe von 63 Patienten mit 157 Wechseloperationen analysiert, bei welchen mindestens Primär- und Sekundärwechsel sowie alle weiteren durchgeführten Wechseloperationen der Knie-TEP am CMSC erfolgten.

Im Rahmen eines Follow-ups von Januar bis Mai 2019 konnte für jeden der 63 Studienteilnehmer basierend auf Sprechstundenterminen oder Telefoninterviews ein Endpunkt erhoben werden.

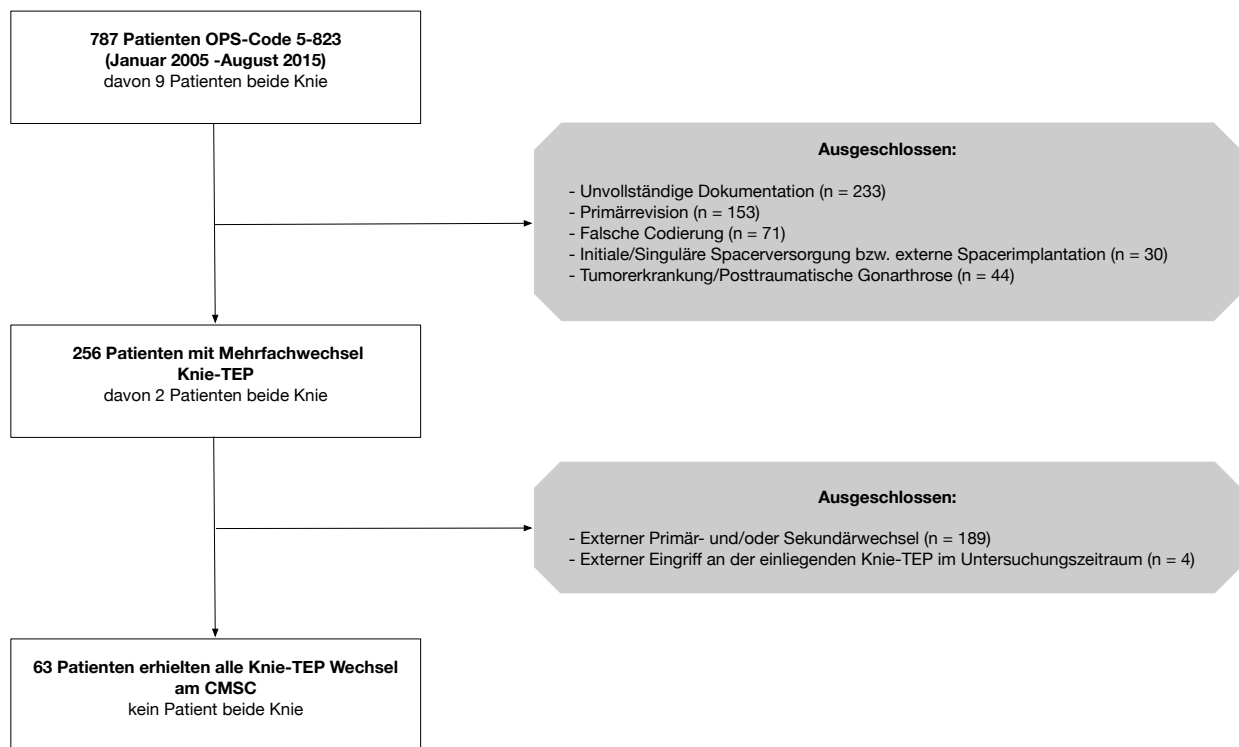


Abbildung 3: Flowchart Studienkohorte

Für jeden der untersuchten Fälle wurden die folgenden Daten aus Arztbriefen, Operationsberichten und elektronisch gelisteten Befunden zusammengetragen, anonymisiert weiterverarbeitet und konsekutiv mittels SPSS dokumentiert:

- 1) **Demographische Daten:** Geschlecht, Alter, BMI, operiertes Knie (links/rechts), Anzahl der insgesamt stattgefundenen Operationen, Anzahl der Operationen, die am CMSC durchgeführt wurden.
- 2) **Daten der Primärimplantation:** Krankenhaus und Datum der Primärimplantation, Prothesentyp.
- 3) **Daten zur jeweiligen Operation:** Krankenhaus, Operationsdatum, Prothesenstandzeit, Hauptdiagnose, ein-, zwei- und mehrzeitige Wechsel, Prothesentyp, Implantation/Wechsel des Retropatellarersatzes, mikrobiologische und histologische (intraoperativ), antimikrobielle Therapie, Datum und Befund postoperativer Verlaufskontrollen.
- 4) **Daten zu Spacer-Implantation/-en im Rahmen von mehrzeitigen Wechseloperationen:** Krankenhaus, Operationsdatum, prä- und intraoperativ erhobene mikrobiologische und histologische Befunde.
- 5) **Daten zum Zeitpunkt des letzten stattgefundenen Kontaktes:** Datum, Art des Kontaktes, Informationen über gegebenenfalls stattgehabte externe Eingriffe an der einliegenden Knieendoprothese, Definition Endpunkt.

2.4 Kategorisierungen im Rahmen der Ergebnisauswertung

Im Rahmen der statistischen Auswertung wurden einzelne Parameter in Gruppen untergliedert. Der nachfolgende Abschnitt stellt eine Übersicht über die zu Grunde gelegten Kategorien der jeweiligen Parameter dar.

2.4.1 Kategorisierung der Wechselindikationen in Erfassungs- und Auswertungsgruppen

Die Revisionsindikationen wurden anhand von Operationsberichten und Arztbriefen sowie klinischer, radiologischer, intraoperativer mikrobiologischer und histologischer Befunde geprüft und analysiert. War ein Wechsel der Knieendoprothese auf mehrere Indikationen zurückzuführen, wurde die pathologisch Führende erfasst. Anhand der in der Einleitung dargestellten Diagnosekriterien (vgl. Seite 2 ff.) erfolgte die Einteilung der Wechselindikationen. Diese wurden einer der von uns festgelegten 13 Erfassungsgruppen zugeteilt (vgl. Abbildung 4). Um eine genauere statistische Auswertbarkeit trotz geringer Fallzahlen zu erreichen, wurden die Erfassungsgruppen in einem weiteren Schritt in sechs Auswertungsgruppen (Hauptdiagnosen) subsummiert (vgl. Abbildung 4).

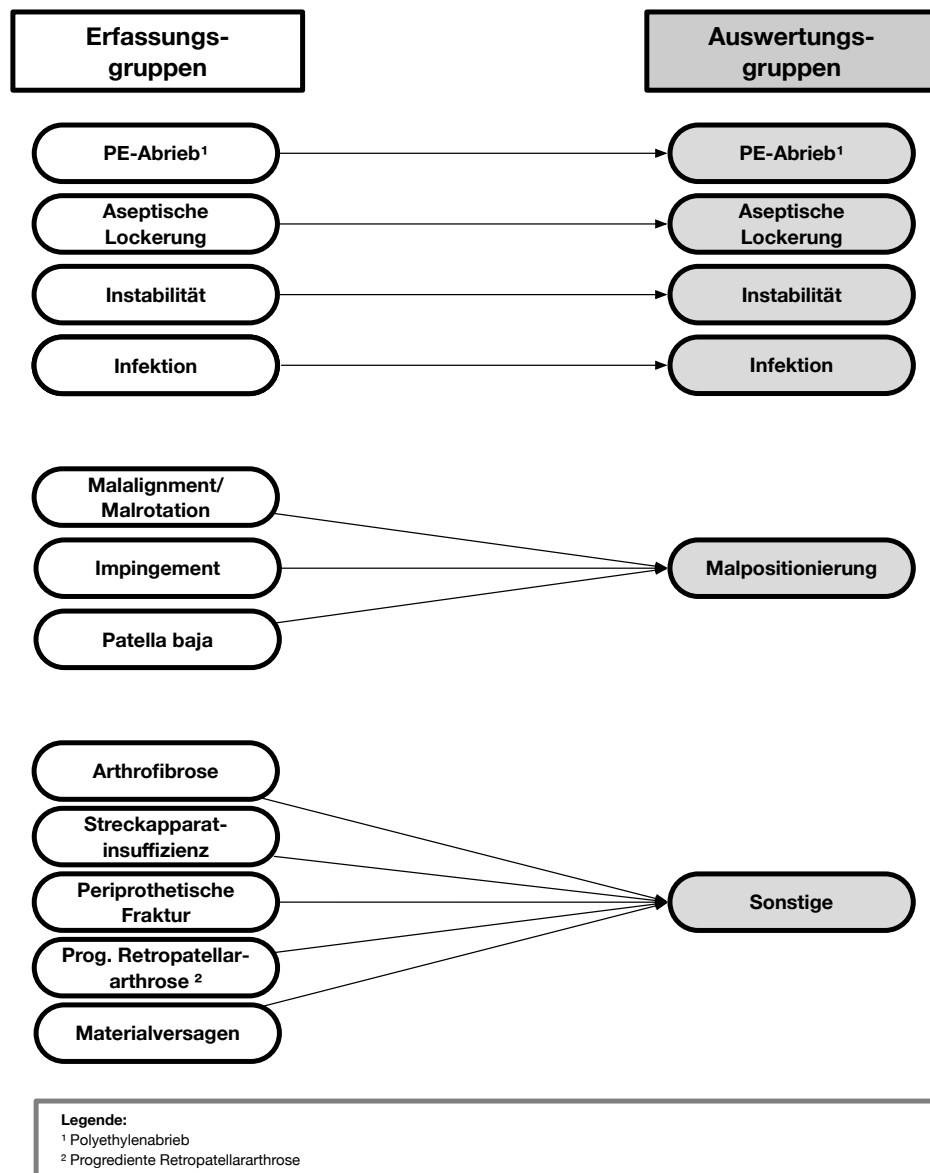


Abbildung 4: Kategorisierung der Wechselindikationen in Erfassungs- und Auswertungsgruppen

2.4.2 Kategorisierung der Prothesentypen

Die im Beobachtungszeitraum implantierten Prothesentypen wurden anhand ihres Kopplungsmechanismus in die folgenden Gruppen unterteilt:

- **Unikondyläre Prothesen**
- **Bikondylärer Oberflächenersatz (Cruciate-Retaining (CR)/Posterior-Stabilized (PS))**
- **Teilgekoppelte Systeme:**
 - Condylar-Constrained (CC)
 - Rotating Hinge
- **Vollgekoppeltes System:**
 - Hinge

2.4.3 Kategorisierung der Erreger periprothetischer Infektionen

Analog zu den pathologischen Charakteristika (vgl. Seite 14 ff.) wurden die bei Prothesenexplantation intraoperativ diagnostizierten Erreger in folgende Gruppen untergliedert:

- Koagulasenegative Staphylokokken
- Staphylococcus aureus
- Streptokokken und Enterokokken
- Gramnegative Stäbchen
- Anaerobier
- Mischinfektionen verschiedener Erreger
- Kein Erregernachweis
- Keine Probenentnahme

2.4.4 Kategorisierung der Revisionsoperation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die durchgeführten Therapiestrategien als **DAIR - debridement, antibiotics and implant retention** (Débridement und Wechsel der mobilen Teile), **einzeitiger Wechsel** (Explantation und Implantation innerhalb einer Operation), **zweizeitiger Wechsel** (Explantation, einmalige Spacer-Implantation, Implantation) und **mehrzeitiger Wechsel** (Explantation, Spacer-Wechsel, Implantation) bezeichnet (vgl. Abbildung 5). Unter **Komponentenwechsel** wurden die isolierten Tibia- und Femurteilwechsel sowie die sekundäre Implantation von Retropatellarersatz zusammengefasst. Infektionsfälle, die im Rahmen einer initial aseptischen Revisionsindikation einem Femurkomponentenwechsel oder sekundären Retropatellarersatz erhielten, wurden als **Reevaluierte Komponentenwechsel** deklariert. Diese Fälle wurden innerhalb der statistischen Auswertung gesondert betrachtet, da dieses therapeutische Vorgehen retrospektiv nicht dem gültigen Therapiestandard entspricht.

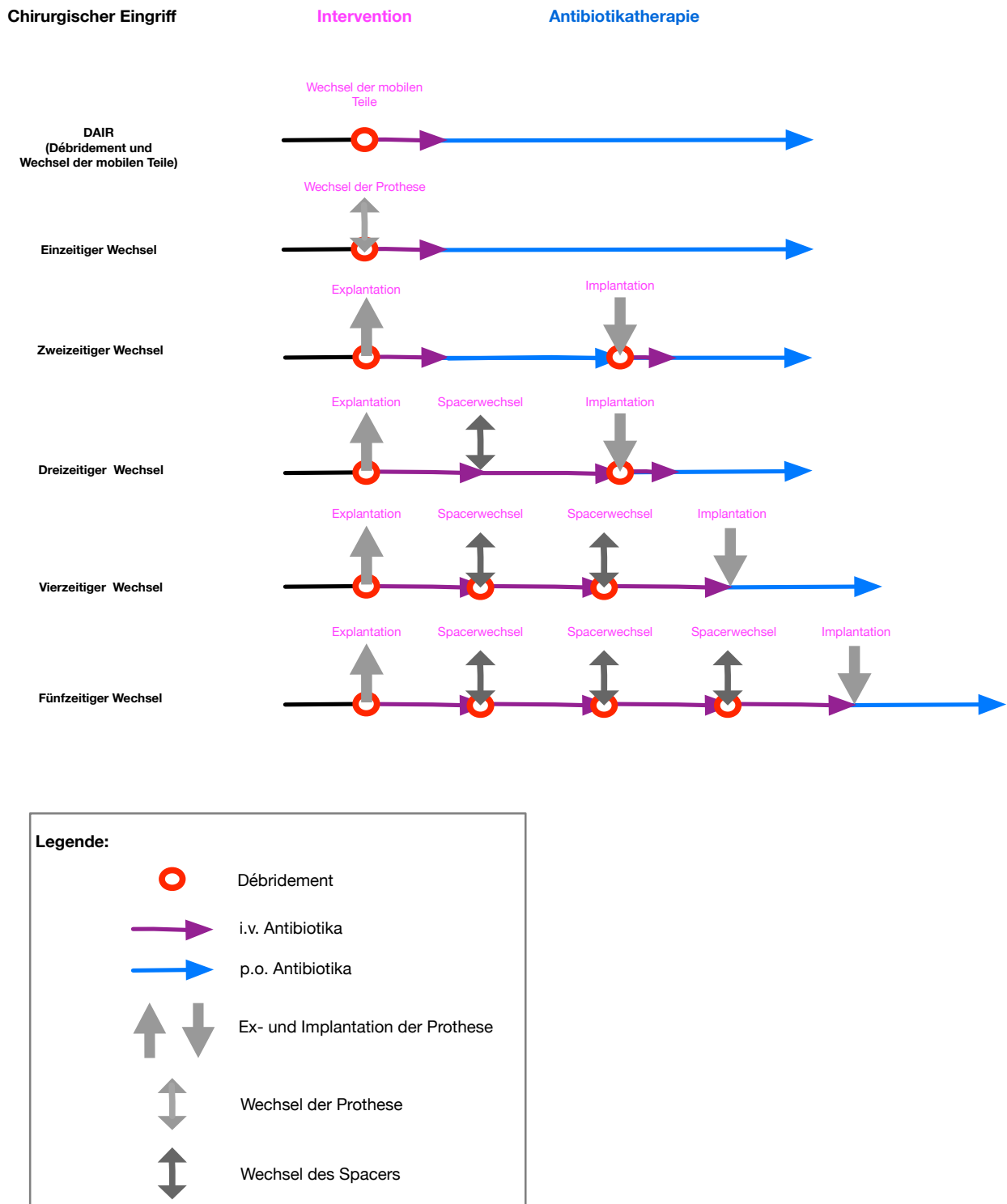


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus einer periprothetischen Infektion angelehnt an den „Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen (2017)“ der PRO-IMPLANT Foundation (20)

2.4.5 Kategorisierung der Endpunkte

Die im Rahmen des Follow-ups erhobenen Endpunkte wurden in die folgenden Kategorien unterteilt:

- **Knie-TEP einliegend:** Seit dem letzten untersuchten Wechsel am CMSC fand keine weitere Operation an der bis dato einliegenden Knieendoprothese statt.
- **Arthrodes:** Der Patient wurde final mit einer Arthrodes des Kniegelenks versorgt (Platten- oder Nagelarthrodes).
- **Amputation:** Das betroffene Bein wurde amputiert.
- **Verstorben:** Der Patient ist innerhalb des Zeitraumes zwischen der letzten dokumentierten Wechseloperation am CMSC und der Endpunkterfassung verstorben.
- **Externer Wechsel:** Der Patient wurde zwischen der letzten dokumentierten Wechseloperation und dem Zeitraum der Endpunkterfassung in einem externen Krankenhaus nochmalig an der einliegenden Endoprothese operiert.

2.5 Statistische Verfahren

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden mittels „IBM SPSS Statistics“ (IBM SPSS Statistics Version 25, IBM Corp., Armonk, NY, USA) importiert, pseudoanonymisiert, organisiert und statistisch analysiert. Für alle untersuchten Variablen wurde die deskriptive Statistik (Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) ermittelt. Die, in dieser Arbeit angewendeten statistischen Berechnungen und qualitativen Methoden, wurden von einem akkreditierten Statistiker des „Institutes für Biometrie und Klinische Epidemiologie – Charité Universitätsmedizin Berlin“ evaluiert.

Die Berechnung der Standzeiten erfolgte unter Verwendung eines Mixed Models. Dieses Model respektiert die zeitliche Abfolge der Wechseloperationen. Um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die untersuchten Wechseloperationen mit sich selbst in einem Zusammenhang stehen und sich gegenseitig beeinflussen, wurde für die Schätzung der Einflussgrößen auf die Prothesenstandzeiten innerhalb des Mixed Models eine autoaggressive Struktur von einem „Repeated Covariance Type“ (AR(1)) gewählt und die Patienten-ID als Random Intercept festgelegt. Berechnungen, die mittels des Mixed Model durchgeführt wurden, berücksichtigen alle ausgewerteten 157 Wechseloperationen der 63 untersuchten Patienten in deren zeitlicher Abfolge.

Sowohl der Zusammenhang zwischen einem Anstieg der periprothetischen Infekte mit einer Zunahme der Wechsellanzahl, als auch der Zusammenhang zwischen aseptischen Primärrevisionen und septischen Folgerevisionen wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests und des exakten Tests nach Fischer analysiert.

Mittels Histogrammen und QQ-Plots wurde eine Testung auf Normalverteilung der patientenbezogenen Einflussfaktoren BMI und Geschlecht vorgenommen. Entsprechend erfolgte der Vergleich der unabhängigen Parameter bei fehlender Normalverteilung durch die einheitliche Verwendung eines Mann-Whitney-U-Tests. Dieser Test wurde verwendet, um Unterschiede zwischen den infektbedingten beziehungsweise patientenbezogenen Einflussfaktoren in Bezug auf die Anzahl der Revisionen und der septischen Wechsel zu ermitteln. Die Korrelation wurde mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten nach Cohens bewertet.

Bei allen durchgeführten statistischen Tests dieser Arbeit wurde ein p-Wert $< .05$ als statistisch signifikant für Einflussgrößen beziehungsweise generell für Effekte gewertet.

3 Ergebnisse

Die Darlegung der Ergebnisse gliedert sich zum einen in die deskriptive Datenauswertung des Patientenkollektives und dessen implantatbezogene Charakteristika. Zum anderen fokussiert sich die Auswertung auf die Verteilung der Versagensgründe bei Mehrfachrevisionen. Zudem wird die Auswirkung von infektsbedingten und patientenbezogenen Einflussfaktoren auf das Revisionsergebnis nachfolgend analysiert.

3.1 Deskriptive Daten

3.1.1 Charakterisierung des Patientenkollektives

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 157 Wechseloperationen von insgesamt 63 Patienten analysiert werden. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patientencharakteristika					
Charakteristika	n (%)	Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD
Geschlecht	63 (100)				
Männlich	28 (44)
Weiblich	35 (56)
Operierte Körperseite	63 (100)				
Links	27 (43)
Rechts	36 (57)
Beidseitig	0 (0)
Alter in Jahren					
Primärimplantation	63 (100)	65.3	63.5	31.2 - 82.6	10.4
Letzter am CMSC durchgeführter Wechsel	63 (100)	71.8	71.4	41.1 - 87.0	9.5
BMI (kg/m²)					
1. Wechsel	63 (100)	29.9	32.0	23.1 - 58.8	7.2
Gesamtanzahl Wechseloperationen (CMSC)	63	2	2.5	2 - 5	0.9
1. Wechsel	63
2. Wechsel	63
3. Wechsel	20
4. Wechsel	7
5. Wechsel	4

Abkürzungen:
n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index in (kg/m²);
CMSC: Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin

3.1.1.1 Beobachtungszeitraum

In Tabelle 5 werden die Zeiträume von der „Primärimplantation der Knie-TEP bis zum letzten am CMSC durchgeführten Wechsel“, vom „letzten am CMSC durchgeführten Wechsel bis zum Datum des erhobenen Endpunktes“ und der Zeitraum von der „Primärimplantation bis zum Datum des erhobenen Endpunktes“ der 63 untersuchten Patienten dargestellt.

Tabelle 5: Beobachtungszeitraum

Beobachtungszeitraum					
Zeitraum in Monaten	n (%)	Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD
PI bis letzter am CMSC durchgeführter Wechsel	63 (100)	72.3	94.8	4.2 - 377.6	80.4
Letzter am CMSC durchgeführter Wechsel bis Endpunkterhebung (Follow-up)	63 (100)	59.4	55.6	0.5 - 150.1	36.3
PI bis Endpunkterhebung (Follow-up)	63 (100)	127.2	150.4	40.0 - 409.9	78.3

Abkürzungen:
n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max: Maximum; SD: Standardabweichung; PI: Primärimplantation; CMSC: Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin

3.1.1.2 Endpunkterhebung

Von allen 63 Patienten konnten Daten im Rahmen eines Follow-ups erhoben werden (vgl. Abbildung 6). Hieraus resultieren die folgenden Endpunkte: 56 Patienten (89 %) haben zum Erfassungszeitpunkt eine einliegende Knie-TEP, 2 Patienten (3 %) sind mit einer Arthrothese versorgt und 1 Patient wurde im Erfassungszeitraum amputiert (2 %). Vier weitere Patienten (6 %) sind innerhalb des Studienzeitraumes verstorben.

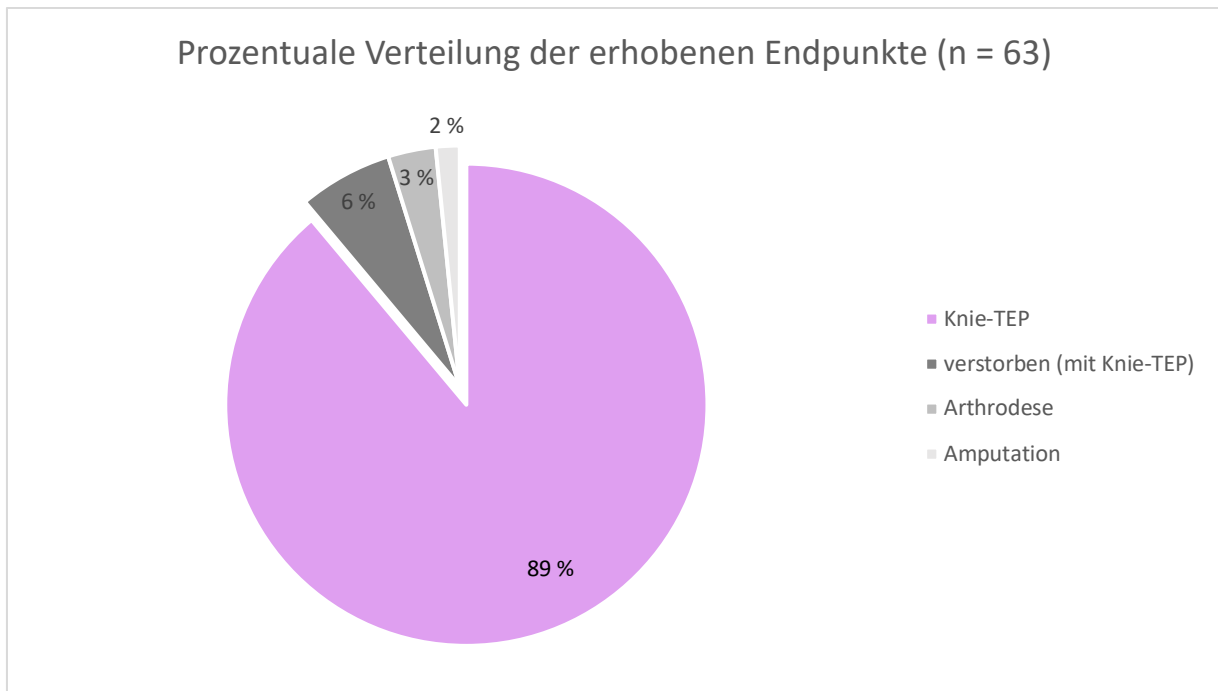


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der erhobenen Endpunkte

Im Rahmen der Endpunkterhebung wurde festgestellt, dass bei zwei Patienten an externen Krankenhäusern weitere Prothesenwechsel beziehungsweise Eingriffe an der einliegenden Endoprothese durchgeführt wurden. Bei einer Person ist diese Knie-TEP zum Zeitpunkt der Endpunkterfassung noch einliegend. Der andere Patient kehrte im Anschluss an den externen Wechsel an die Charité – Universitätsmedizin Berlin zurück und wurde abschließend mit einer Arthrodeese versorgt. Im Rahmen der Vollständigkeit werden diese Endpunkte ebenfalls in den Baumdiagrammen (vgl. Anlage: Abbildung 17, Abbildung 18 und Abbildung 19) aufgeführt.

3.1.2 Primärimplantationsdaten

Zum Zeitpunkt der Primärimplantation hatte das Kollektiv ein durchschnittliches Alter von 63.5 Jahren (*SD*: 10.4).

Die ausgewerteten Primärimplantationen fanden im Zeitraum von 01.01.1981 bis 01.02.2015 statt. Von den 63 Patienten erhielten 45 Patienten (71 %) in einem externen Krankenhaus die primäre Prothese und 18 Patienten (29 %) wurden an der Charité – Universitätsmedizin Berlin primärimplantiert.

3.1.3 Verwendete Prothesen und deren Verankerungsmechanismus

Innerhalb der 157 durchgeführten Wechseloperationen wurde in 94 % der Fälle auf eine zementierte Prothesenverankerung zurückgegriffen ($n = 147$). In 5 % ($n = 8$) wurde eine nicht zementierte Verankerung und bei 1 % ($n = 2$) wurde eine Hybridverankerung gewählt.

Prothesentypen vom Kopplungsmechanismus Rotating-Hinge bildeten über alle Wechseloperationen hinweg die am meisten verwendete Gruppe (zwischen 50 - 75 % pro Wechsel).

Hinge-Prothesen gewannen mit steigender Wechselhäufigkeit zunehmend an Bedeutung. Während sie innerhalb der Erstrevision nur bei 3 % der Patienten implantiert wurden, wurde im Rahmen der fünften Revision in der Hälfte der Fälle auf diesen Kopplungsmechanismus zurückgegriffen.

Beim Erstwechsel fanden zu beinahe gleichen Teilen von je 20 % die Prothesentypen „Bikondylär-PS“ und „CC“ Verwendung. Auch bei der dritten Wechseloperation wurden diese beiden Prothesentypen fast gleich häufig verwendet (Bicondylär-PS: 6 %; CC: 8 %). Jedoch bildeten die CC-Typen beim dritten Wechsel nur noch einen Anteil von 5 %. Sowohl beim vierten, als auch beim fünften Wechsel fand keiner dieser Prothesentypen mehr Verwendung.

Die kleinsten Gruppen bilden die „Unikondylären“ (1 %) und die „Bikondylär-CR“ Prothesen (3 %), diese wurden nur im Rahmen der ersten Wechseloperation implantiert.

Wie im nachstehenden Diagramm verdeutlicht, kam es mit einer Zunahme der Wechselhäufigkeit pathologiebedingt zu einem prozentualen Anstieg in der Verwendung höhergekoppelter Prothesen. Demnach fanden sich innerhalb der vierten und fünften Wechseloperation nur noch Prothesen des Rotating-Hinge und Hinge-Typs.

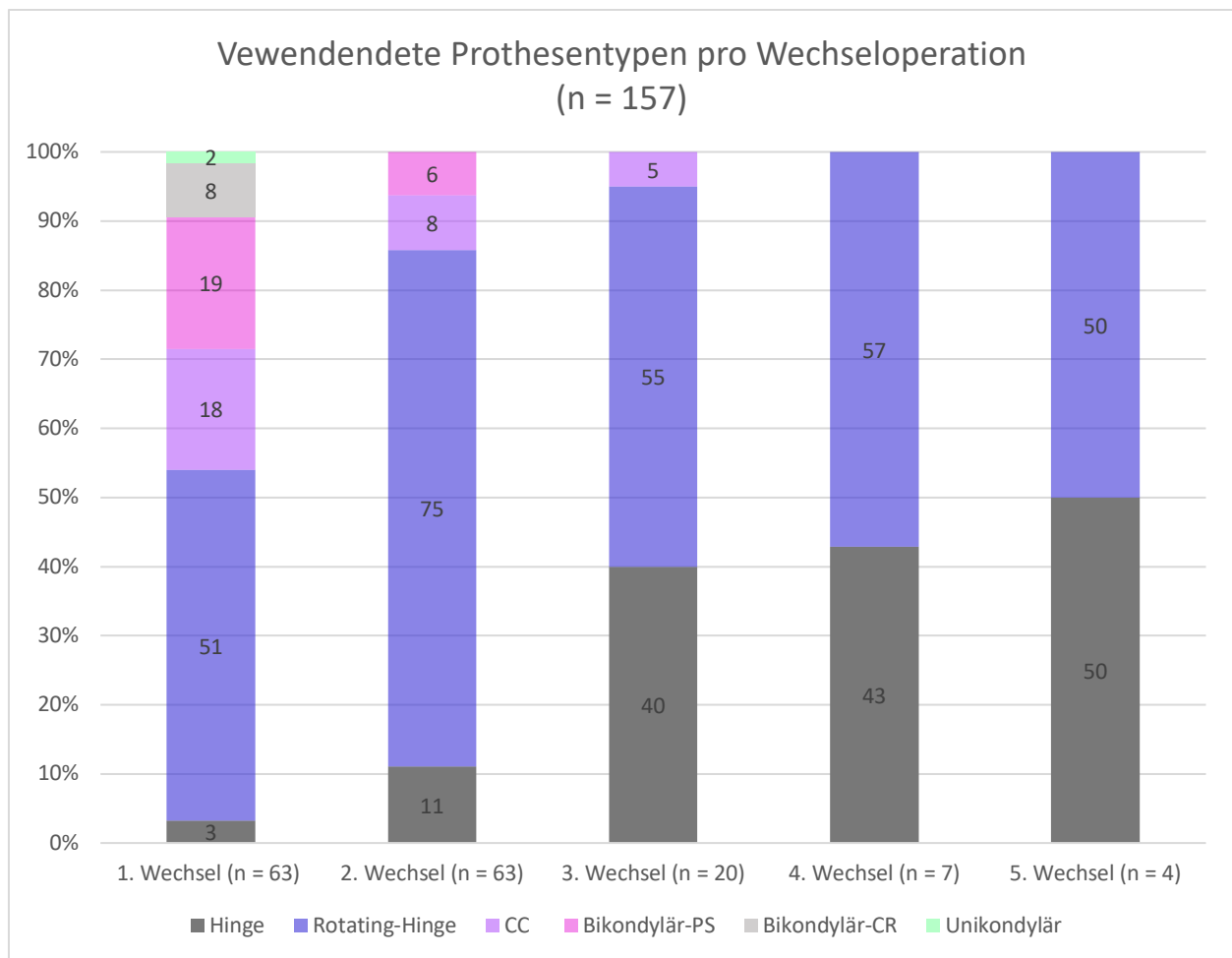


Abbildung 7: Verwendete Prothesentypen 1. - 5. Wechsel

Abkürzungen: Bikondylär-CR: Bikondylär-Cruciate-Retaining; Bikondylär-PS: Bikondylär-Posterior-Stabilized;
CC: Condylar-Constrained

3.1.4 Komponentenwechsel

Im Rahmen der 157 durchgeführten Wechseloperationen wurde bei 112 Fällen (71 %) unabhängig von der Revisionsindikation ein Komplettwechsel der Endoprothese durchgeführt. Hiervon handelte es sich in 61 Fällen (39 %) um einen einseitigen Komplettwechsel und bei 51 Fällen (32 %) wurde ein zweiseitiges Vorgehen priorisiert.

Das Inlay (DAIR) wurde 25-mal (16 %) gewechselt und in 10 Fällen (6 %) erfolgte ein alleiniger Wechsel beziehungsweise eine Ergänzung des Retropatellarersatzes (sekundärer Retropatellarersatz).

In weiteren 10 Fällen (6 %) wurde ein Hemiwechsel der implantierten Prothesen vorgenommen. Hierbei handelte es sich in 6 Fällen (4 %) um einen Austausch der Femurkomponente und in vier Fällen (3 %) um einen Tibiakomponentenwechsel (vgl. Abbildung 8).

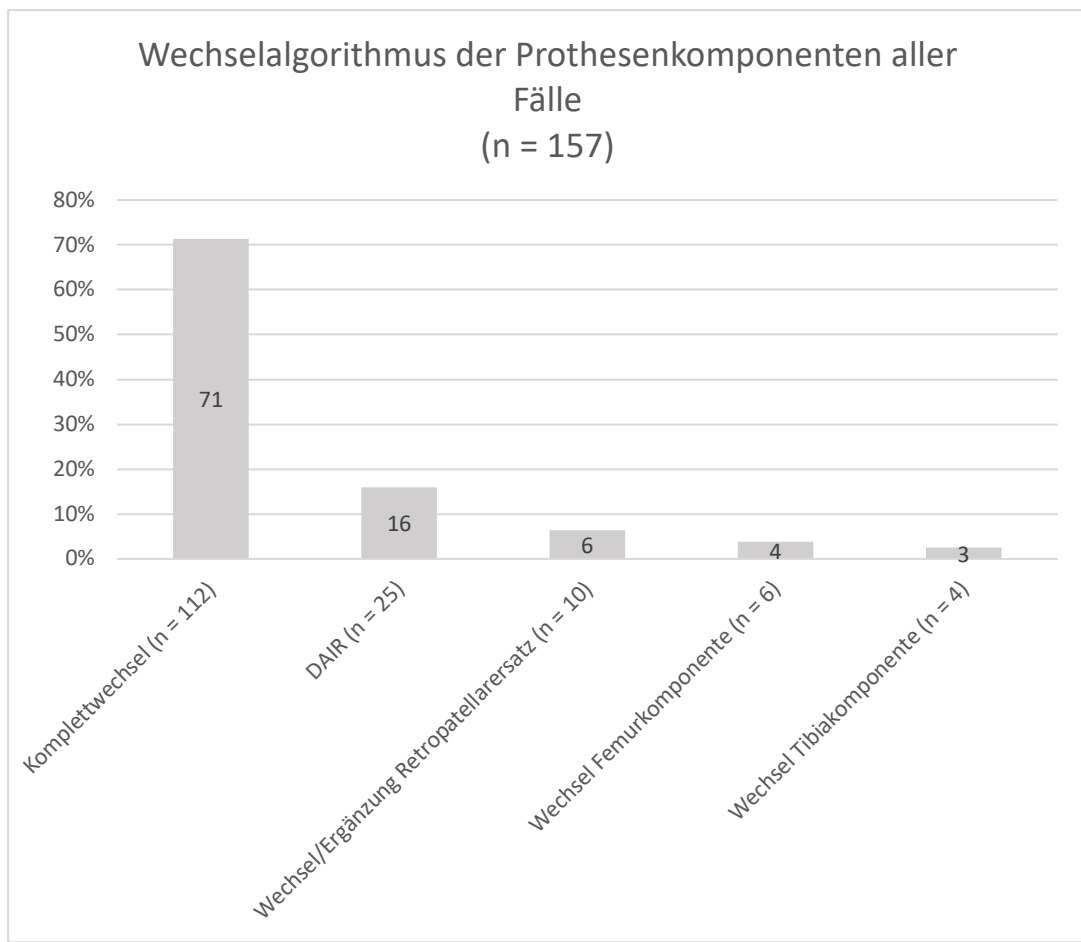


Abbildung 8: Wechselalgorithmus der Prothesenkomponenten aller Fälle

3.1.5 Wechsel der mobilen Teile (DAIR)

Von den 63 untersuchten Patienten erhielten 21 Patienten (33 %) in ihrem Krankheitsverlauf mindestens einen Inlaywechsel.

Vier dieser 21 Patienten wurden im Verlauf zweimalig mit einem Inlaywechsel versorgt, sodass in insgesamt 25 Fällen ein Inlaywechsel durchgeführt wurde. Das Histogramm (vgl. Abbildung 9) gibt Aufschluss über die Wechseloperationen, innerhalb welcher ein Inlaywechsel als Therapiestrategie ($n = 25$) gewählt wurde.

Hier zeigte sich zum einen, dass die Inlaywechsel vorwiegend im Rahmen der zweiten Revisionsoperation durchgeführt wurden (60 %, $n = 15$) und zum anderen ließ sich nach dem Peak des zweiten Wechsels, mit Zunahme der Wechselanzahl, eine kontinuierliche Abnahme der Inlaywechsel als gewähltes Therapiekonzept beobachten.

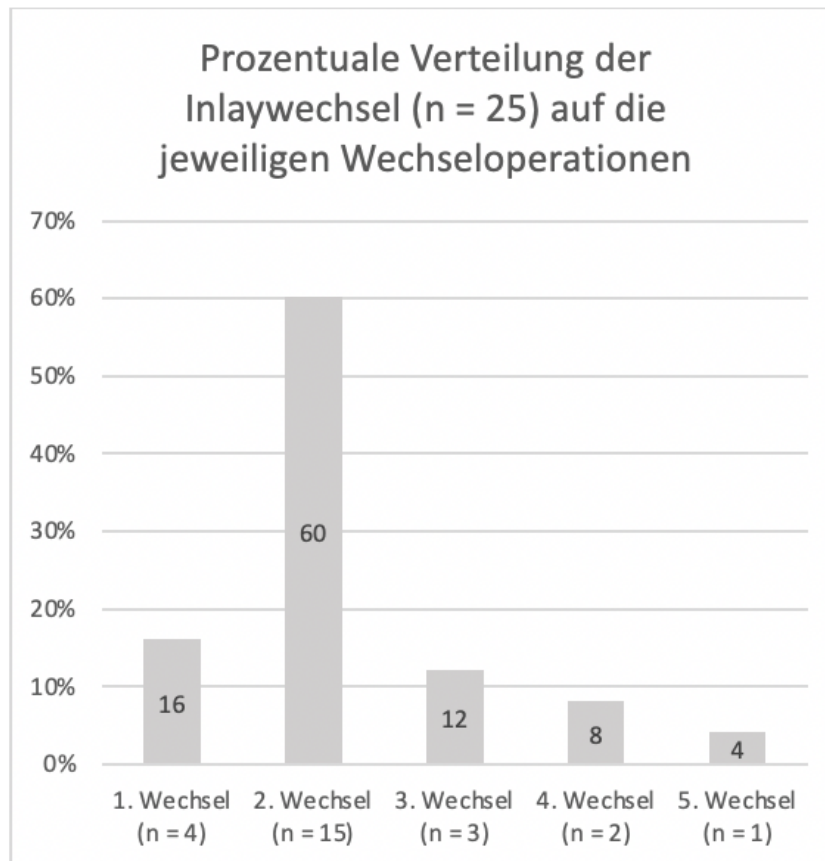


Abbildung 9: Prozentuale Verteilung der Inlaywechsel 1. - 5. Wechsel

Erfolgt eine genauere Betrachtung der Fälle, in welchen als Therapiestrategie ein Inlaywechsel ($n = 25$) gewählt wurde, war es in 72 % ($n = 18$) eine periprothetische Infektion, die zu einem Wechsel des Inlays führte. Bei 24 % ($n = 6$) wurde eine Indikation der Gruppe „Sonstige“ zugrunde gelegt und in 4 % ($n = 1$) fand die Revision aufgrund einer „Malpositionierung“ statt.

Bei circa 50 % ($n = 13$) der untersuchten 25 Fälle reichte ein Inlaywechsel aus, um die Versagensursache zu beheben. Jedoch konnte bei der anderen Hälfte der Fälle ($n = 12$) durch den erfolgten Inlaywechsel kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden, sodass diesen zwölf Operationen weitere Revisionen der Prothese im Krankheitsverlauf folgten.

3.2 Versagensgründe, Wechselanzahl und Standzeiten

3.2.1 Deskriptive Daten

Von den 157 analysierten Wechseloperationen handelte es sich in 40 % um eine Erst-, in 40 % um eine Zweit-, in 13 % um eine Dritt-, in 4 % um eine Viert- und in 3 % um eine Fünftrevision.

3.2.2 Prozentualer Anteil der Versagensgründe aller Wechsel

Versagensgründe aller durchgeführten Wechseloperationen (n = 157)

Der mit Abstand häufigste Versagensgrund der ausgewerteten 157 Revisionen (100 %) war eine periprotetische Infektion der Endoprothese ($n = 75$; 48 %). Es folgten die Indikationen „Sonstige“ ($n = 21$; 13 %), „Instabilität“ ($n = 19$; 12 %) und „PE-Abrieb“ ($n = 17$; 11 %) mit jeweils nur einem Prozent Unterschied. Eine Malpositionierung der Implantatkomponenten ($n = 13$; 8 %) führte ebenso häufig wie eine aseptische Lockerung ($n = 12$; 8 %) zu Revisionen der Prothesen.

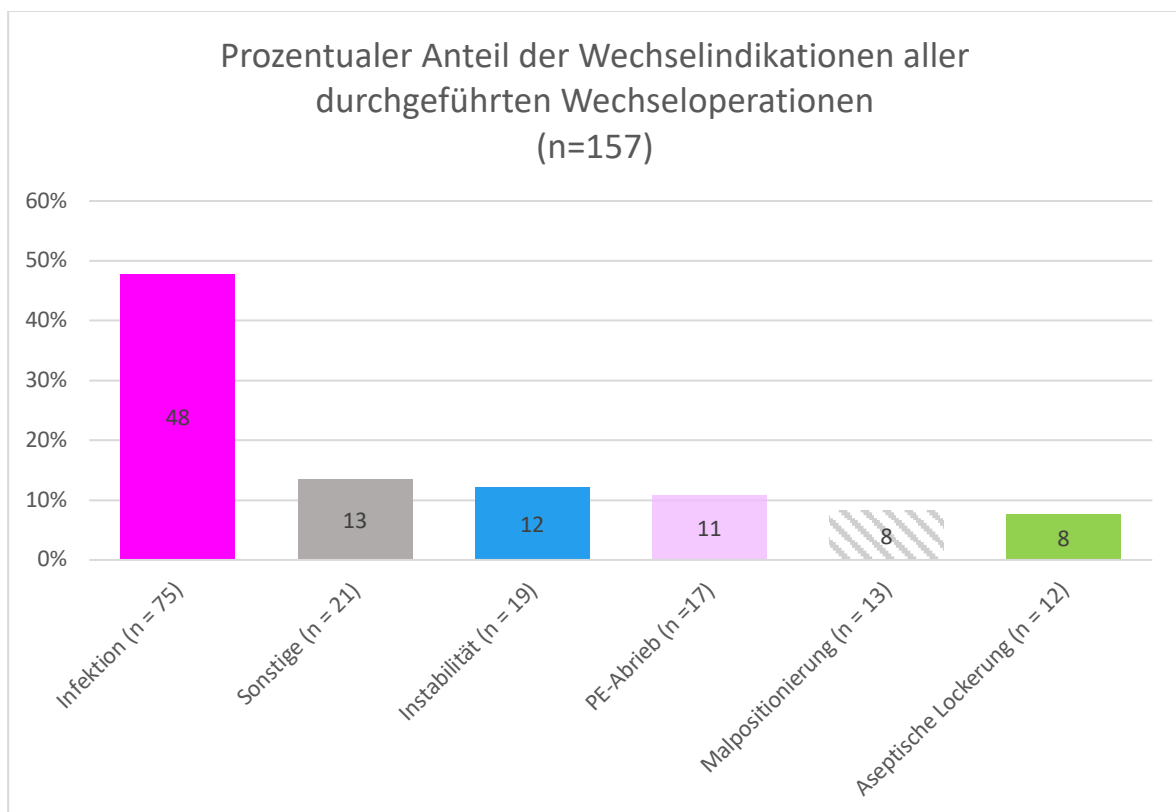


Abbildung 10: Prozentualer Anteil der Wechselindikationen aller durchgeführten Revisionen

Aufteilung der unter der Wechselindikation „Sonstige“ zusammengefassten Diagnosen

Insgesamt ($n = 157$) wurden 19 Patienten in 21 Fällen (13 %) mit einem Versagensmechanismus gewechselt, der unter der Diagnose „Sonstige“ zusammengefasst wurde.

Zwei dieser 19 Patienten wurden in zwei direkt aufeinanderfolgenden Wechseloperationen aufgrund eines Versagensmechanismus revidiert, der unter der Diagnosegruppe „Sonstige“ zusammengefasst wurde.

Eine prozentuale Aufschlüsselung, der unter dem Versagensgrund „Sonstige“ ($n = 21$; 100 %) zusammengefassten Wechselindikationen, zeigt Abbildung 11.

Innerhalb dieser 21 Fälle (100 %) wurde bei 57 % ($n = 12$) ein Materialversagen (Luxation der Knie-TEP/Patella) diagnostiziert. In 3 Fällen (14 %) war eine periprothetische Fraktur für den Wechsel ausschlaggebend und in jeweils zwei Fällen (à 10 %) wurden wegen einer Streckapparatsuffizienz, einer Arthrofibrose oder einer progredienten Retropatellararthrose ein Implantatwechsel vollzogen.

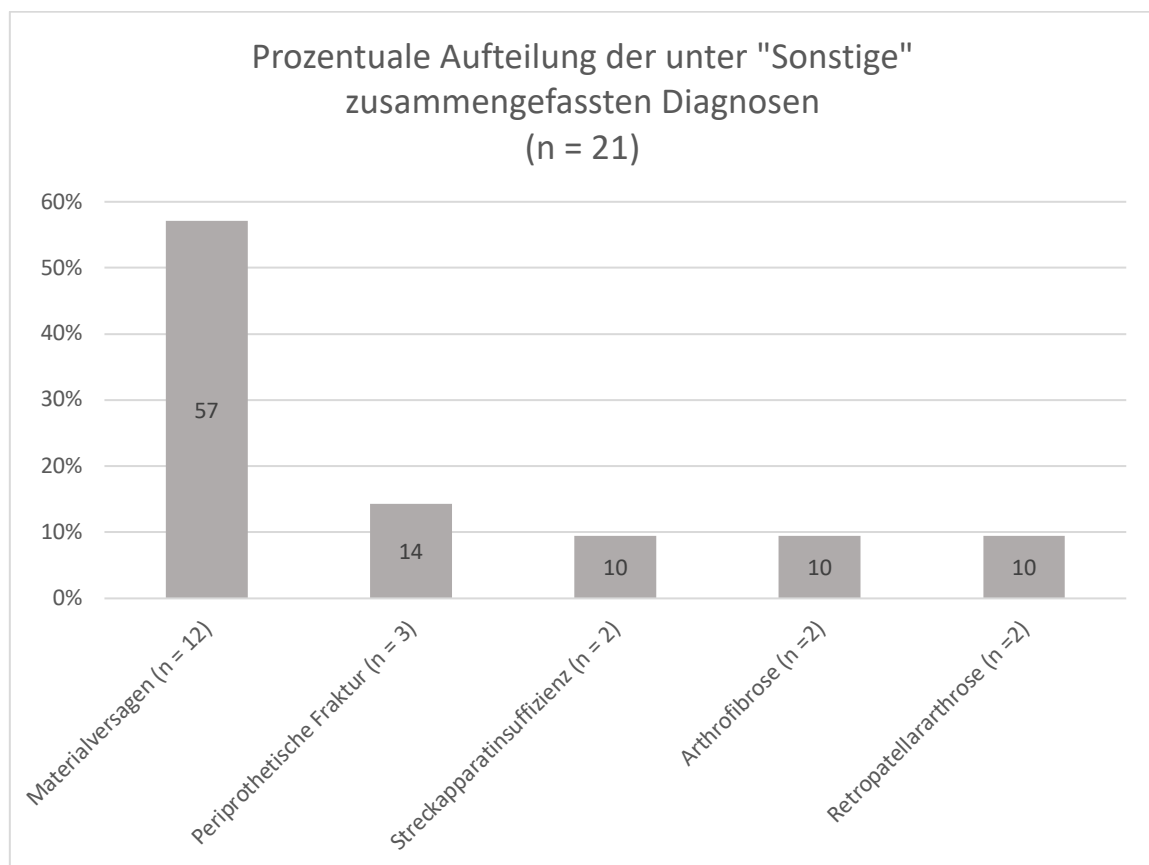


Abbildung 11: Prozentuale Aufteilung der unter „Sonstige“ zusammengefassten Diagnosen

3.2.3 Prozentualer Anteil der Versagensgründe innerhalb der jeweiligen Wechseloperation

Anhand einer Kreuztabelle wurde ein Zusammenhang zwischen den durchgeführten Wechseloperationen und den diagnostizierten Wechselindikationen überprüft ($n = 157$).

Die häufigste Wechselindikation stellte hierbei über alle Wechseloperationen hinweg die periprothetische Infektion dar. Mit einem Anteil von 38 % ($n = 24$) beim ersten Wechsel, 48 % ($n = 30$) beim zweiten Wechsel, 55 % ($n = 11$) beim dritten Wechsel, 86 % ($n = 6$) beim vierten

Wechsel und 100 % ($n = 4$) innerhalb des fünften Wechseleingriffes bildete sie den häufigsten Grund für ein endoprothetisches Versagen.

Der zweithäufigste Versagensmechanismus des ersten Wechsels war mit 19 % ($n = 12$) die Instabilität, gefolgt von elf Patienten (18 %) mit der Diagnose PE-Abrieb. 13 % ($n = 8$) der Wechselindikationen entfielen auf die Diagnose „Malpositionierung“. Aufgrund einer als „Sonstige“ deklarierten Diagnose hatten sich 11 % ($n = 7$) der Patienten einer Wechseloperation nach der Primärimplantation unterzogen. Ein weiterer Patient (2 %) wurde erstmalig wegen einer aseptischen Lockerung revidiert.

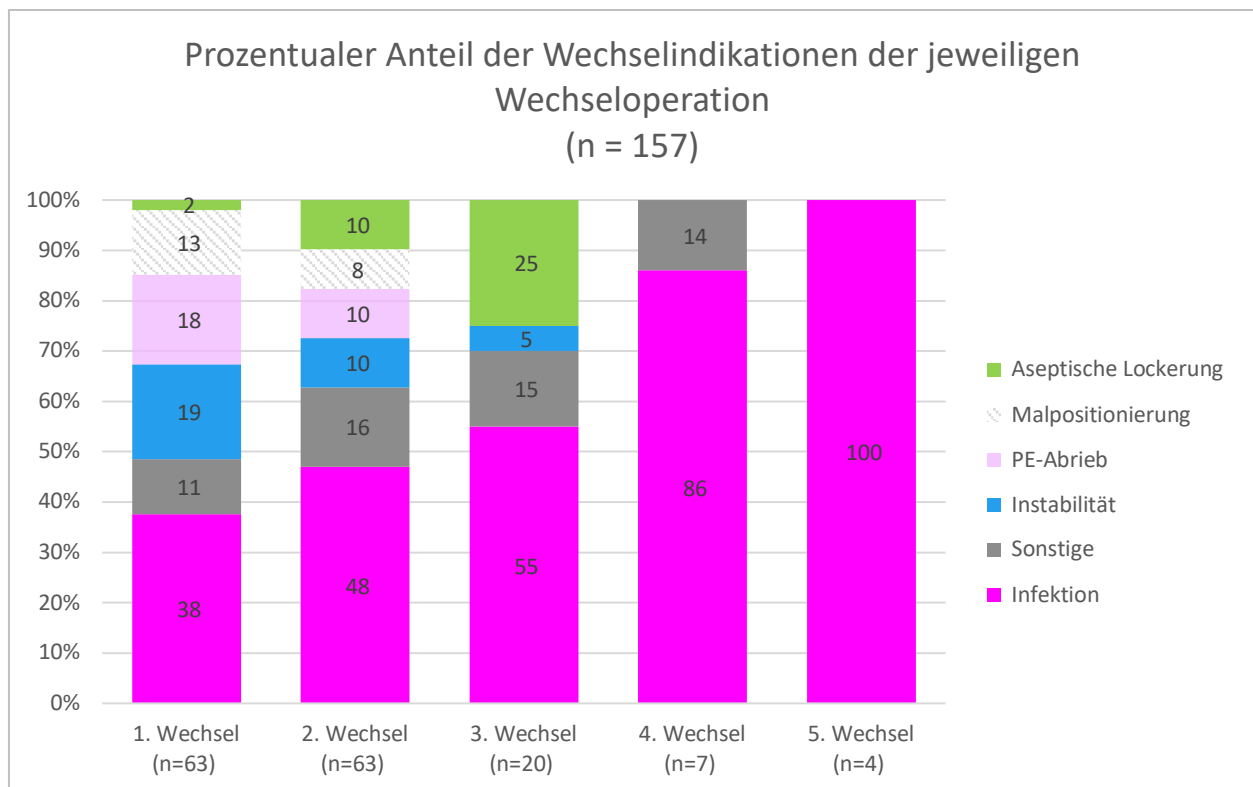
Der zweite Wechsel wurde bei 16 % ($n = 10$) der Patienten wegen einer Diagnose der Kategorie „Sonstige“ durchgeführt. Zu gleichen Teilen bildeten die Diagnosen „PE-Abrieb“, „Aseptischen Lockerung“ und „Instabilität“ mit jeweils 6 Patienten (je 10 %) den dritthäufigsten Versagensmechanismus innerhalb der zweiten Wechseloperation. Eine Malpositionierung führte bei 5 Patienten (8 %) zu einer zweiten Revision.

Nachdem mehr als die Hälfte (55 %) der Kohorte die Indikation zum Drittwechsel wegen einer periprothetischen Infektion erhielt, wurde ein Viertel ($n = 5$; 25 %) der Patienten drittmalig wegen einer aseptischen Lockerung der Prothese operiert. Ein Versagen der Knie-TEP aufgrund einer aseptischen Lockerung wurde somit am häufigsten innerhalb des dritten Wechsels diagnostiziert. Auf eine Versagensentität aus der Gruppe „Sonstige“ entfielen innerhalb der dritten Revision 15 % ($n = 3$) der Fälle. Ein weiterer Patient (5 %) wurde wegen einer Instabilität der Prothese drittmalig gewechselt.

Während die Infektionen mit 86 % bei weitem die Hauptindikation für die vierte Wechseloperation bildeten, war bei einem Patienten (14 %) der Prothesenwechsel aufgrund einer als „Sonstige“ deklarierten Diagnose notwendig.

Der einzige Versagensgrund der zu einer fünften Wechseloperation führte, war eine periprothetische Infektion der Knie-TEP ($n = 4$, 100 %).

Das Histogramm (vgl. Abbildung 12) verbildlicht nochmals die Wechselindikationen der jeweiligen Revisionseingriffe. Die Anzahl aller Patienten, die im Rahmen der jeweiligen Wechseloperation revidiert wurden, entsprechen jeweils 100 %.



*Abbildung 12: Prozentualer Anteil der Revisionsindikationen 1. - 5. Wechsel
Abkürzungen: PE-Abrieb: Polyethylenabrieb*

3.2.4 Wechselindikationen und Wechselindikationen des Folgewechsels

Um zu ermitteln wie häufig bestimmte Wechselindikationen einen Folgewechsel mit der gleichen Indikation erforderten, wurden nachfolgend alle 94 Wechseloperationen der 157 Revisionen ausgewertet, bei denen ein Folgewechsel durchgeführt wurde.

Die nachfolgende Kreuztabelle (vgl. Tabelle 6) zeigt die Wechselindikationen dieser 94 Fälle (100 %) sowie die Wechselindikationen der jeweiligen Folgewechsels. Durch dieses Vorgehen sollen die aufeinanderfolgenden Versagensgründe der einzelnen Wechseloperationen veranschaulicht und Tendenzen der Abfolge der verschiedenen Wechselindikationen aufgezeigt werden.

Auffällig ist hierbei vor allem, dass von den 48,9 % der Patienten, die einen septisch bedingten Wechsel der Prothese erhielten und in der Folge nochmals gewechselt wurden, der Folgewechsel hauptsächlich wegen einer erneuten periprothetischen Infektion (36,2 %) beziehungsweise einer Infektpersistenz indiziert war.

Tabelle 6: Kreuztabelle der Wechselindikationen und der Wechselindikationen des Folgewechsels

Kreuztabelle der Wechselindikationen und der Wechselindikationen des Folgewechsels (n = 94)								
		Wechselindikation des Folgewechsels						
Wechselindikation		PE-Abrieb ¹	Aseptische Lockerung	Instabilität	Infektion	Malpositionierung	Sonstige	Gesamt
PE-Abrieb¹	Anzahl	2	2	1	5	1	1	12
	% der Gesamtanzahl	2.1 %	2.1 %	1.1 %	5.3 %	1.1 %	1.1 %	12.8 %
Aseptische Lockerung	Anzahl	0	2	1	2	0	0	5
	% der Gesamtanzahl	0.0 %	2.1 %	1.1 %	2.1 %	0.0 %	0.0 %	5.3 %
Instabilität	Anzahl	1	2	1	4	0	5	13
	% der Gesamtanzahl	1.1 %	2.1 %	1.1 %	4.3 %	0.0 %	5.3 %	13.8 %
Infektion	Anzahl	1	2	2	34	2	5	46
	% der Gesamtanzahl	1.1 %	2.1 %	2.1 %	36.2 %	2.1 %	5.3 %	48.9 %
Malpositionierung	Anzahl	1	1	1	3	2	1	9
	% der Gesamtanzahl	1.1 %	1.1 %	1.1 %	3.2 %	2.1 %	1.1 %	9.6 %
Sonstige	Anzahl	1	2	1	3	0	2	9
	% der Gesamtanzahl	1.1 %	2.1 %	1.1 %	3.2 %	0.0 %	2.1 %	9.6 %
Gesamt	Anzahl	6	11	7	51	5	14	94
	% der Gesamtanzahl	6.4 %	11.7 %	7.4 %	54.3 %	5.3 %	13.8 %	100 %

Legende:
¹ PE-Abrieb: Polyethylenabrieb

Eine Übersicht über die individuelle Abfolge der Versagensmechanismen der gesamten Krankheitsgeschichte des jeweiligen Patienten im Kontext der Wechselanzahl, bietet das in der Anlage aufgeführte Baumdiagramm (vgl. Anlage: Abbildung 17).

3.2.5 Korrelation der Standzeiten und der Versagensgründe

3.2.5.1 Standzeiten der einzelnen Versagensgründe

Vergleicht man die anhand des Mixed Models (vgl. Tabelle 7) berechneten durchschnittlichen Versagenszeiten der einzelnen Versagensgründe, zwischen den jeweiligen Wechseloperationen aller ausgewerteten Patienten ($n = 63$), führten Malpositionierungen nach 30.8 Monaten am schnellsten zu einem Versagen der einliegenden Prothese. Periprothetische Infektionen erforderten nach durchschnittlich 35.2 Monaten eine Revision der Knie-TEP, gefolgt von den Prothesen, die aufgrund einer Instabilität nach 39.3 Monaten erneut operiert wurden. Eine aseptische Lockerung trat nach durchschnittlich 40.2 Monaten und ein Versagen wegen eines Polyethylenabriebs im Mittel nach 40.6 Monaten ein. Im Schnitt erfolgte 46.6 Monate postoperativ ein erneuter Wechsel durch eine, der unter dem Einteilungspunkt „Sonstige“ zusammengefassten Diagnosen.

Tabelle 7: Standzeiten bis zum Eintreten der Wechselindikationen - Mixed Model

Standzeiten bis zum Eintreten der Wechselindikationen (Mixed Model - Estimated Marginal Means (n = 63))¹					
Wechselindikation	Durchschnittliche Standzeit in Monaten (zwischen den jeweiligen Wechseloperationen)	Std. Error	df	95 % Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
PE-Abrieb ²	40.6 ^a	11.29	156.40	18.25	62.85
Aseptische Lockerung	40.2 ^a	12.79	152.32	14.89	65.43
Instabilität	39.3 ^a	10.29	156.76	18.98	59.64
Malpositionierung	30.8 ^a	12.28	150.47	6.57	55.11
Sonstige	46.6 ^a	9.48	152.79	27.89	65.34
Infektion	35.2 ^a	5.31	107.29	24.69	45.75

¹ Dependent Variable (abhängige Variable): Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen
² PE-Abrieb: Polyethylenabrieb
^a Die im Modell auftretenden Kovariaten werden anhand der folgenden Werte bewertet: Index1=1,89

3.2.5.2 Standzeitenvergleich aseptischer und septischer Wechselindikationen

Hypothese: Der Zeitraum bis ein septisch bedingtes Prothesenversagen eintritt, ist kürzer als bei einem Wechsel aufgrund einer aseptischen Indikation.

Unabhängig von den einzelnen Patientenverläufen wurden die durchschnittlichen Versagenszeiten aller ausgewerteten aseptischen Prothesenwechsel ($n = 82$) in einen Vergleich mit den Versagenszeiten septischer Wechsel ($n = 75$) gesetzt.

Diese Berechnungen erfolgten ebenfalls unter Verwendung des Mixed Models (vgl. Tabelle 8). Hierbei zeigte sich, dass ein Prothesenwechsel aufgrund einer Malpositionierung in der Regel 4.4 Monate früher als bei einem infektiösen Geschehen erfolgte. Hingegen haben Wechsel mit den Indikationen: „Instabilität“, „Aseptische Lockerung“ und „PE-Abrieb“ eine vier bis fünf Monate längere Versagenszeit als dies bei einem infektiösen Geschehen der Fall war. Die unter der Kategorie „Sonstige“ zusammengefassten Diagnosen hatten, im Vergleich zu periprothetischen Infektionen, den mit Abstand längsten Zeitraum zwischen der vorangegangenen Implantation und dem nachfolgenden Versagen.

Trotz der Differenzen in den Standzeiten der unterschiedlichen Diagnosen, ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden getesteten Gruppen herausstellen. Das bedeutet, dass sich die Standzeiten der aseptischen Versagensgründe nicht signifikant von den Standzeiten der septischen Wechsel unterschieden (*Mixed Model: Univariate Tests, $p = .906$*).

Tabelle 8: Standzeiten der einzelnen Wechselindikationen im Vergleich zur Standzeit der periprothetischen Infektion - Mixed Model

Standzeiten der einzelnen Wechselindikationen, im Vergleich zur Standzeit der periprothetischen Infektion (Mixed Model - Estimates of Fixed Effects (n = 63)) ¹							
Wechselindikation	Durchschnittliche Standzeit in Monaten (im Vergleich zur Standzeit der periprothetischen Infektion)	Std. Error	df	t	Signifikanz	95 % Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
PE-Abrieb ²	5.3	12.91	156.52	.41	.680	-20.17	30.83
Aseptische Lockerung	4.9	14.07	155.66	.35	.726	-22.86	32.73
Instabilität	4.1	11.95	156.68	.34	.732	-19.51	27.69
Malpositionierung	- 4.4	13.76	156.01	-.32	.750	-31.56	22.80
Sonstige	11.4	11.02	156.59	1.03	.303	-10.38	33.17
Infektion	0 ^a	0

¹ Dependent Variable (abhängige Variable): Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Indexoperationen
² PE-Abrieb: Polyethylenabrieb
^a Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

3.2.5.3 Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen

Hypothese: Mit Zunahme der Wechselanzahl verkürzt sich die Prothesenstandzeit zwischen den Wechseloperationen.

Anhand der durchgeführten Berechnungen im Rahmen des Mixed Models verkürzte sich die Standzeit, bei summierter Betrachtung der Standzeiten, mit jeder Folgerevision um durchschnittlich 11.8 Monate (*Mixed Model*: $p = .003$) (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Durchschnittliche Standzeit in Monaten in Bezug zur Anzahl der durchgeführten Wechseloperationen - Mixed Model

Mixed Model - Estimates of Fixed Effects (n = 63) ¹							
Verglichene Variablen	Durchschnittliche Versagenszeit in Monaten (zwischen den jeweiligen Wechseloperationen)	Std. Error	df	t	Signifikanz	95 % Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Standzeiten 1. - 5. Wechsel	-11.8	3.93	141.44	-22.99	.003	-19.54	-3.99

¹ Dependent Variable (abhängige Variable): Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen

Um eine möglichst genaue Darstellung der Standzeiten der jeweiligen Krankheitsgeschichte zu erzielen, wurden in der folgenden Berechnung auch die Zeiten eingeschlossen, die zwischen dem zuletzt erfolgten Wechsel und dem Zeitpunkt der Endpunkterfassung lagen.

Die durchschnittlich längste Standzeit (53 Monate) aller Operationen wurde zwischen der Primärimplantation und der ersten Wechseloperation ermittelt. Die Zeiten zwischen den nachfolgenden Wechseloperationen waren jedoch sehr unterschiedlich und folgen keiner

erkennbaren Struktur. Zwischen dem ersten und zweiten Wechsel betrug die Standzeit circa 29.3 Monate, wohingegen zwischen der zweiten und dritten Wechseloperation (beziehungsweise sofern keine dritte Wechseloperation im Studienzeitraum stattfand: der Erhebung des Endpunktes) im Durchschnitt beinahe 48.6 Monate lagen (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10: Zeitraum zwischen den jeweiligen Wechseloperationen (bzw. bis zur Erfassung eines Endpunktes)

Zeitraum zwischen den jeweiligen Wechseloperationen (bzw. bis zur Erfassung eines Endpunktes)						
	Zeit zw. PI ¹ und 1. Wechsel	Zeit zw. 1. und 2. Wechsel	Zeit zw. 2. und 3. Wechsel (bzw. Endpunkt)	Zeit zw.3. und 4. Wechsel (bzw. Endpunkt)	Zeit zw. 4. und 5. Wechsel (bzw. Endpunkt)	Zeit zw. 5. Wech- sel und Endpunkt
Anzahl Patienten (n)	63	63	63	21	7	4
Mittelwert (Monate)	53.0	29.3	48.6	37.3	24.8	22.6
Median (Monate)	30.4	15.8	54.6	27.7	10.7	25.0
Standardabweichung (Monate)	60.0	31.6	37.7	33.5	25.4	15.0
Minimum (Monate)	.7	.00	.3	.0	5.0	5.2
Maximum (Monate)	304.6	159.9	150.1	117.0	73.2	35.3

¹PI: Primärimplantation

3.3 Periprothetische Infektionen

3.3.1 Deskriptive Daten

Vierzig (64 %) der 63 (100 %) untersuchten Patienten hatten mindestens einen Knie-TEP-Wechsel aufgrund eines periprothetischen Infektes. Von diesen 40 Patienten (100 %) hatten wiederum 53 % ($n = 21$) mehr als einen septischen Wechsel. Das bedeutet, dass 75 der untersuchten 157 Fälle wegen einer periprothetischen Infektion behandelt wurden (vgl. Abbildung 10).

Nur 23 Patienten (36 %) der Studienkohorte ($n = 63$; 100 %) hatten in deren Krankheitsverlauf nie einen auf der Diagnose „periprothetischer Infekt“ beruhenden Wechsel.

Das Balkendiagramm (vgl. Abbildung 13) bildet eine Übersicht über die Anzahl der durchgeführten septischen Wechsel pro Patienten ab. Es zeigte sich, dass 19 (30 %) von den 63 untersuchten Patienten einmalig einen Wechsel aufgrund einer Infektion erhielten. Bei 21 % ($n = 13$) wurde zweimal die Diagnose eines periprothetischen Infektes gestellt. Weitere 5 Patienten (8 %) hatten drei Wechsel infolge einer Infektion der einliegenden Prothese. Eine Person (2 %) wurde viermal wegen eines Infektes operiert und zwei weitere Patienten (3 %) wurden bei allen stattgefundenen fünf Operationen wegen eines periprothetischen Infektes beziehungsweise einer Infektpersistenz revidiert.

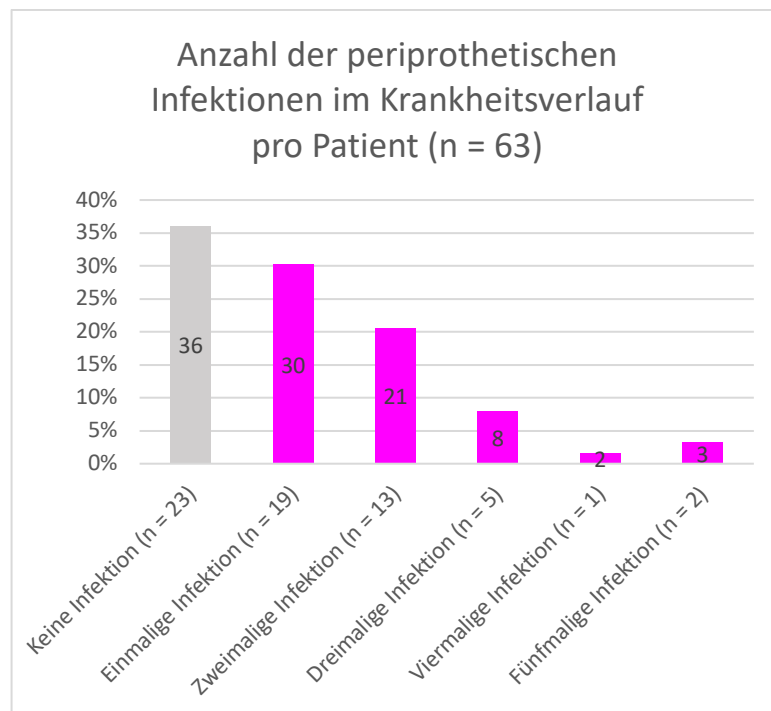


Abbildung 13: Anzahl der periprothetischen Infektionen (DD persistierende Infektionen) im Krankheitsverlauf pro Patienten

Von den 75 ausgewerteten Infektfällen (100 %) persistierte der Infekt in 45 % der Fälle ($n = 34$). Diese 34 Fälle wurden im Folgewechsel nochmalig mit der Diagnose Infekt (Differentialdiagnose (DD) persistierende Infektion) revidiert. Wie im nachfolgenden Diagramm (vgl. Abbildung 14) ersichtlich, führte in weiteren 12 Fällen (16 %) eine aseptischen Wechselindikation zu einem Folgewechsel. Bei 39 % ($n = 29$) fanden im Beobachtungszeitraum keine weiteren Wechseloperationen statt.

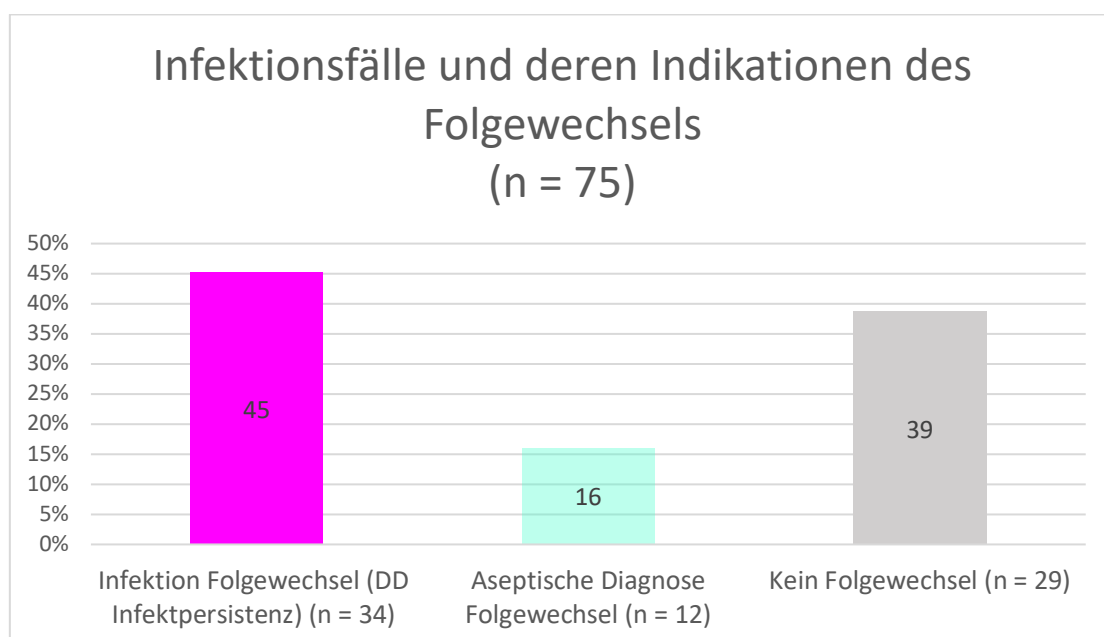


Abbildung 14: Infektionsfälle und deren Indikationen des Folgewechsels

Von den 75 untersuchten Wechseln (100 %) mit der Diagnose „Infektion“ wurde in 18 Fällen (24 %) ein Wechsel der mobilen Teile (DAIR) durchgeführt. In 8 % ($n = 6$) erfolgte ein einzeltiger Komplettwechsel der einliegenden Endoprothese (vgl. Abbildung 15). Ein zwei- beziehungsweise mehrzeitiges Vorgehen mittels Spacer wurde bei 64 % der Fälle ($n = 48$) als Therapiestrategie gewählt. Drei Fälle wurden im Rahmen der Reevaluation rückwirkend als Infekt deklariert, da in diesen Fällen ein Femurkomponentenwechsel ($n = 2$) beziehungsweise ein Wechsel des Retropatellarersatzes ($n = 1$) aufgrund eines präoperativ mutmaßlich aseptischen Versagensgrundes durchgeführt wurde. Diese drei Fälle wurden im Rahmen der Therapiestrategieauswertung periprothetischer Infektionen separiert betrachtet, da diese reevaluierten Komponentenwechsel nicht den allgemein gültigen Standards der Infektionstherapie (vgl. Seite 8 ff.) entsprechen.

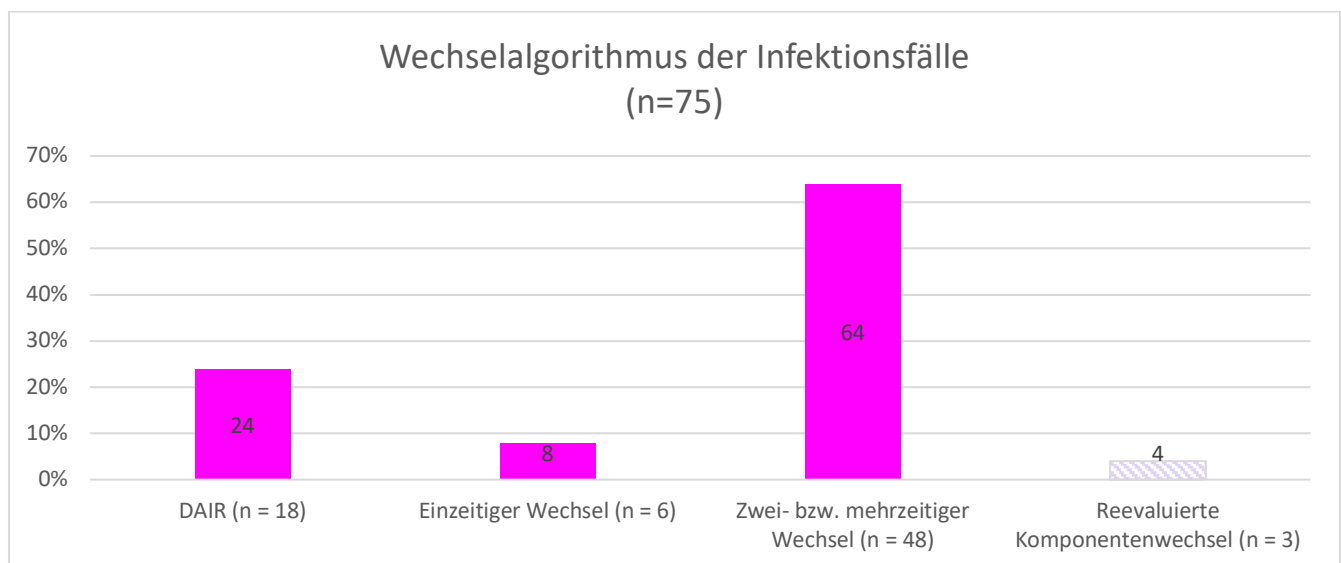


Abbildung 15: Wechselalgorithmus der Infektionsfälle

Von den verbliebenen 72 Fällen (Ausschluss „Reevaluierte Komponentenwechsel“; $n = 3$), deren Implantatwechsel auf der Diagnose eines Infektes beruhte, war in 33 Fällen (100 %) die Indikation des Folgewechsels erneut ein periprothetischer Infekt (DD persistierende Infektion).

Die gewählte Therapiestrategie der „ersten“ septischen Revision dieser 33 Fälle war in 13 Fällen (39 %) ein einzeltiger Wechsel und in 20 Fällen (61 %) ein zwei- oder mehrzeitiger Wechsel mittels Spacer. Es ist anzunehmen, dass in diesen 33 Fällen keine Sanierung des Infektes durch die gewählte Therapie gelungen ist (DD persistierende Infektion).

3.3.2 Mikrobiologische Daten

Um eine bessere Vergleichbarkeit und Übersichtlichkeit der mikrobiologischen Daten zu erlangen, wurden die ausgewerteten Infektionserreger anhand ihrer pathologischen Charakteristika gruppiert (vgl. Seite 14). Jedoch wurden Mykosen, da sie in den erhobenen Daten nur im Rahmen von Mischinfektionen auftraten, nicht als eigenständige Gruppe kategorisiert. Zwei Fälle, in denen sowohl ein Bakterien- als auch ein Pilznachweis stattfand, sind in der Gruppe der „Mischinfektionen“ inkludiert (34). In der Auswertung wurden ausschließlich Erreger aufgenommen, die im Rahmen des Prothesenausbaus bei einem als periprothetische Infektion gewerteten Wechsel ($n = 75$; 100 %) intraoperativ gewonnen wurden.

Koagulasenegative Staphylokokken (24 %) bildeten innerhalb der infektionsbedingten Revisionsoperationen die am häufigsten vorkommende Erregergruppe (vgl. Tabelle 11). Gefolgt von den beiden Gruppen „Streptokokken/Enterokokken“ und „Staphylococcus aureus“, die zu je 13 % verursachend für die Infektionsgeschehen waren. Mischinfektionen bedingten zu 9 % den Wechsel einer Knie-TEP. Am seltensten verursachten gramnegative Stäbchen (5 %) und Anaerobier (3 %) eine periprothetische Infektion, die zu einem Wechsel der Prothese führte. Zwei Proben enthielten Mykosen und wurden lediglich im Rahmen von Mischinfektionen diagnostiziert (3 %).

Die mikrobiologische Diagnostik führte intraoperativ in 31 % ($n = 23$) der untersuchten 75 Fälle zu keinem Erregernachweis. In einem Fall (1 %) waren keine mikrobiologischen Untersuchungsdaten vorhanden.

Tabelle 11: Intraoperativ nachgewiesene Erreger (gruppiert nach Renz et al. (34)) innerhalb der septisch bedingten Wechseloperationen

Intraoperativ nachgewiesene Erreger (gruppiert)¹ innerhalb der septisch bedingten Wechseloperationen (n = 75)		
Erregergruppen¹	Anzahl	Prozent
Koagulasenegative Staphylokokken	18	24 %
Staphylococcus aureus	10	13 %
Streptokokken und Enterokokken	10	13 %
Mischinfektionen	7	10 %
Gramnegative Stäbchen	4	5 %
Anaerobier	2	3 %
Kein Erregernachweis	23	31 %
Keine Probenentnahme	1	1 %
Total	75	100 %

¹ Die Gruppierung der nachgewiesenen Infektionserreger erfolgte analog der Studie „Sonikation in der Diagnostik periprothetischer Infektionen“ von Renz et. al.

3.3.3 Korrelation zwischen Revisionshäufigkeit und periprothetischer Infektion

3.3.3.1 Wechselanzahl und Infektionshäufigkeit

Hypothese: Mit zunehmender Wechselanzahl steigt das Risiko für eine periprothetische Infektion der Endoprothese.

Wie das Balkendiagramm (vgl. Abbildung 16) verdeutlicht, wurde bei 24 Patienten (38 %) der 63 Patienten (100 %) die Primärrevision wegen eines periprothetischen Infektes durchgeführt. Die zweite Wechseloperation war bei 30 (48 %) der 63 Patienten aufgrund eines Infektes erforderlich. Ein dritter Wechsel der Endoprothese erfolgte bei 20 Personen (100 %). Hiervon wurden 55 % ($n = 11$) aufgrund einer Infektion revidiert.

Bei 6 (86 %) der 7 Personen (100 %), bei welchen eine vierte Wechseloperation durchgeführt wurde, beruhte der Eingriff auf einem periprothetischen Infekt (DD persistierende Infektion).

Alle 4 Patienten (100 %), die die maximale Anzahl von fünf Wechseloperationen erreichten, erhielten diese fünfte Wechseloperation wegen eines diagnostizierten periprothetischen Infektes (DD persistierende Infektion).

Anhand des Balkendiagrammes lässt sich der prozentuale Anstieg der Infekte über den Verlauf der Wechseloperationen hinweg visualisieren.

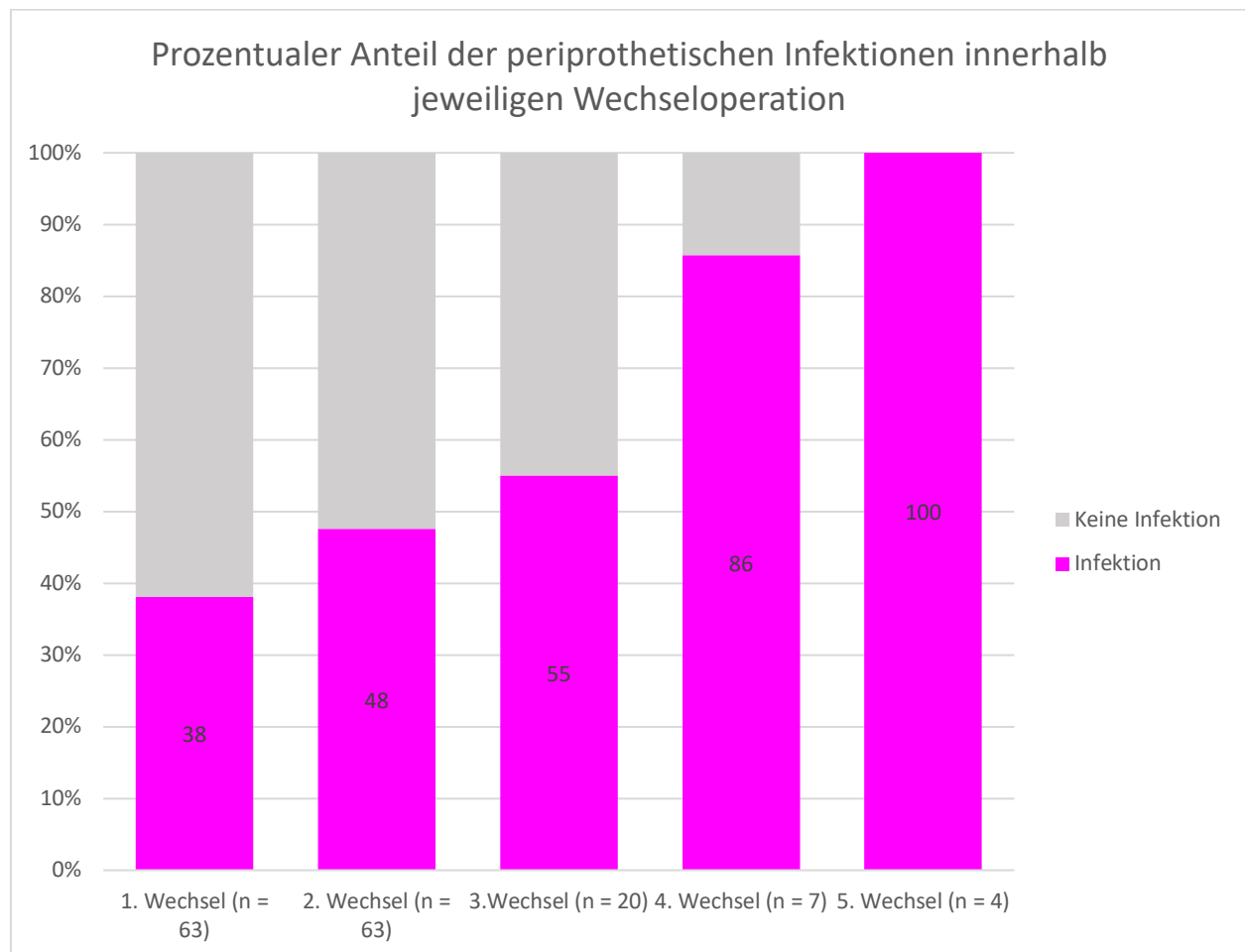


Abbildung 16: Prozentualer Anteil der periprothetischen Infektionen innerhalb der jeweiligen Wechseloperation

Dieser Anstieg der periprothetischen Infekte mit zunehmender Operationsanzahl wurde anhand einer Kreuztabelle, unter Verwendung eines Chi-Quadrat-Tests analysiert. Hierbei lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Infektionsraten der jeweiligen Wechseloperation (1. - 4. Wechsel) und der höheren Infektionsrate des Folgewechsels (2. - 5. Wechsel) feststellen (*Exakter Test nach Fischer: (4, n = 157) = 10.737, p = .022*).

3.3.3.2 Zunahme von periprothetischen Infektionen bei steigender Wechselanzahl

Hypothese: Mit einer steigenden Anzahl von Revisionen nimmt bei initial aseptischem Revisionsgrund das Risiko einer periprothetischen Infektion zu.

Da als Indikationen für die vierte und fünfte Wechseloperation nahezu ausschließlich periprothetische Infekte ausschlaggebend waren, lag die Überlegung nahe, dass sich anfängliche,

aseptische Wechselindikationen mit zunehmender Revisionshäufigkeit zu periprothetischen Infekten entwickelten.

Diese Hypothese wurde anhand einer Kreuztabelle unter Zuhilfenahme eines Chi-Quadrat-Tests überprüft. Untersucht wurde, wie viele Patienten bei der ersten Wechseloperation aufgrund einer aseptischen Indikation revidiert wurden und zu einem späteren Zeitpunkt der Krankheitsgeschichte einen Implantatwechsel mit der Diagnose „periprothetische Infektion“ erhielten.

Von den 63 untersuchten Patienten wurden 39 (100 %) aufgrund eines aseptischen Prothesenversagens erstmalig revidiert. Hiervon wurden 23 (59 %) im weiteren Verlauf wegen weiteren, ausschließlich aseptischen Revisionsgründen nochmalig operiert. Jedoch entwickelten 16 (41 %) der zu Beginn aseptisch gewechselten Patienten im weiteren Krankheitsverlauf eine Infektion der einliegenden Prothese.

Dass sich die anfänglich aseptischen Wechselindikationen mit zunehmender Wechselanzahl zu Infektionen entwickeln, stand in einem signifikanten Zusammenhang (*Chi-Quadrat-Test*: $(1, n = 63) = 5.292, p = .021$).

3.3.4 Septische Primärrevisionen

Bei 24 Patienten führte die Diagnose einer periprothetischen Infektion zur Primärrevision. Nachfolgend wurden die Auswirkungen einer septischen Primärrevision auf das Revisionsoutcome untersucht.

Mit Hilfe des in der Anlage dargestellten Baumdiagrammes (vgl. Abbildung 19) lassen sich die individuellen Krankheitsverläufe dieser 24 Patienten detailliert nachvollziehen. Das Baumdiagramm zeigt die im weiteren Verlauf verzeichneten Wechselindikationen und deren zugehörige Therapiestrategien jedes Patienten dieser Kohorte auf.

3.3.5 Die septische Primärrevision und deren Einfluss auf:

3.3.5.1 Die Standzeiten

Hypothese: Eine periprothetische Infektion zu Beginn der Krankengeschichte (als Versagensgrund der ersten Wechseloperation) hat einen Einfluss auf die Versagenszeiten der jeweiligen Folgewechsel.

Patienten mit einer septisch bedingten Primärrevision hatten durchschnittlich eine einen Monat längere Versagenszeit zwischen den Folgewechseln, jedoch ist dieser Unterschied bei einem p-Wert von .902 nicht signifikant (*Mixed Model*, $n = 63$) (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Einfluss einer septischen oder aseptischen Wechselindikation der Primärrevision und deren Einfluss auf die Dauer der Standzeiten der Folgewechsel - Mixed Model

Einfluss einer septischen oder aseptischen Wechselindikation der ersten Wechseloperation und deren Einfluss auf die Dauer der Standzeiten der Folgewechsel Mixed Model - Estimates of Fixed Effects (n = 63) ¹							
Verglichene Variablen	Durchschnittliche Versagenszeit in Monaten (zwischen den jeweiligen Indexoperationen)	Std. Error	df	t	Signifikanz	95 % Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Periprothetische Infektion 1. Wechsel	1.1	9.13	75.94	-2.99	.902	-17.05	19.30
Aseptische Wechselindikation 1. Wechsel	0 ^a	0

¹ Dependent Variable (abhängige Variable): Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen
^a Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.

3.3.5.2 Die Anzahl septischer Revisionen

Hypothese: Eine periprothetische Infektion zu Beginn der Krankengeschichte (als Versagensgrund der ersten Wechseloperation) hat einen Einfluss auf die Anzahl der Gesamtkontaminationen des jeweiligen Patienten.

Patienten mit einer septischen Primärrevision ($n = 24$) hatten in ihrem Krankheitsverlauf durchschnittlich zwei infektbedingte Wechseloperationen ($SD: 1.1$) (DD persistierende Infektion). Die Kohorte mit einer initial aseptischen Wechseloperation ($n = 39$) hatte in deren Krankheitsverlauf hingegen durchschnittlich nur 0.6 septische Revisionen ($SD: 0.9$). Hierdurch besteht ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Ausgangssituationen (*Mann-Whitney-U-Test*: $z = -5.076$, $p < .001$) mit einem starken Effekt ($r = .63$) (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Einfluss der Wechselindikation der Primärrevision auf die Anzahl septischer Wechsel im Krankheitsverlauf

Einfluss der Wechselindikation der Primärrevision auf die Anzahl septischer Wechsel im Krankheitsverlauf						
Charakteristika	Anzahl der septischen Wechsel					
	n (%)	Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD	Mann-Whitney-U-Test
1. Wechsel	63 (100)					
Periprotetische Infektion	24 (38)	2	2	1-5	1.1	p < .001
Aseptische Wechselindikation	39 (62)	0	0.6	0-4	0.9	
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung;						

3.3.5.3 Die Anzahl der Revisionen

Hypothese: Eine periprotetische Infektion zu Beginn der Krankengeschichte (als Versagensgrund der ersten Wechseloperation) hat einen Einfluss auf die Anzahl der Gesamtrevisionen des jeweiligen Patienten.

Im Folgenden sollte überprüft werden, ob es einen Unterschied in der Anzahl der Gesamtrevisionen zwischen primär septisch ($n = 24$) beziehungsweise primär aseptisch ($n = 39$) gewechselten Patienten gab.

Durchschnittlich hatten Patienten mit einer septischen Primärimplantation 2.6 ($SD: 1.1$) Revisionen in deren Krankheitsverläufen. Patienten mit einer aseptischen Primärwechselindikation erhielten hingegen 2.4 ($SD: 0.7$) Wechseloperationen (vgl. Tabelle 14). Unter Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests ließ sich kein Unterschied in der Anzahl der Gesamtrevisionen der beiden Gruppen feststellen (*asymptotischer Mann-Whitney-U-Test: $z = - .330, p = .741$*).

Tabelle 14: Einfluss der Wechselindikation der Primärrevision auf die Anzahl der Revisionen im Krankheitsverlauf

Einfluss der Wechselindikation der Primärrevision auf die Anzahl der Revisionen im Krankheitsverlauf						
Charakteristika	Anzahl der Revisionen					
	n (%)	Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD	Mann-Whitney-U-Test
1. Wechsel	63 (100)					
Periprotetische Infektion	24 (38)	2	2.6	2-5	1.1	p = .741
Aseptische Wechselindikation	39 (62)	2	2.4	2-5	0.7	
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung;						

3.4 Einfluss patientenbezogener Faktoren auf das Revisionsoutcome

Neben der deskriptiven Beschreibung der patientenbezogenen Faktoren wurde nachfolgend deren Einfluss sowohl auf die Anzahl der Infektionen und Revisionen im individuellen Krankheitsverlauf, als auch auf die Standzeiten statistisch untersucht.

3.4.1 Deskriptive Daten der Gruppierungen von BMI, Alter und Geschlecht

Die Einflussfaktoren BMI und Patientenalter zum Zeitpunkt der Primärimplantation wurden im Rahmen der statistischen Auswertung in je zwei Gruppen unterteilt.

Die Gruppierung der Studienpopulation ($n = 63$, 100 %) nach **BMI** zum **Zeitpunkt der Primärimplantation** erfolgte analog zur Adipositas-einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in normalgewichtig/prädipös (BMI < 30 kg/m²) und adipös (BMI von ≥ 30 kg/m²) (105).

Die Studienkohorte umfasste ($n = 63$, 100 %) 35 **Frauen** (56 %) und 28 **Männer** (44 %).

In beiden Geschlechtergruppen war der durchschnittliche BMI nahezu identisch. Die Gruppe der Frauen lag bei einem durchschnittlichen BMI von 30.8 kg/m² (SD: 10.7) und die Gruppe der Männer bei 31.2 kg/m² (SD: 6.4).

Das Patientenkollektiv ($n = 63$, 100 %) wurde anhand des **Alters zum Zeitpunkt der Primärimplantation** in zwei Gruppen untergliedert. Als Grenzwert dieser Einteilung diente das Renteneintrittsalter von 65 Jahren.

Jedoch waren die Frauen im Durchschnitt zum Zeitpunkt der Primärimplantation circa 7 Jahre jünger als die Männer.

Eine Übersicht der deskriptiven Daten innerhalb der Gruppierungen vermittelt Tabelle 15.

Tabelle 15: Deskriptive Daten der Gruppierungen patientenbezogener Charakteristika

Deskriptive Daten der Gruppierungen patientenbezogener Charakteristika						
Charakteristika	n (%)		Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD
BMI zum Zeitpunkt Primärimplantation	63 (100)					
Normalgewichtig/Präadipös (BMI < 30 kg/m ²)	32 (51)		26.8 kg/m ²	26.6 kg/m ²	23.1-29.9 kg/m ²	2.0
Adipös (BMI ≥ 30 kg/m ²)	31 (49)		37.4 kg/m ²	34.9 kg/m ²	30.8-58.8 kg/m ²	6.6
Geschlecht	63 (100)					
Weiblich	35 (56)	BMI Alter PI	32.7 kg/m ² 63.3 Jahre	30.8 kg/m ² 60.3 Jahre	23.1-58.8 kg/m ² 31.2-79.9 Jahre	10.7 10.7
Männlich	28 (44)	BMI Alter PI	29.7 kg/m ² 67.3 Jahre	31.2 kg/m ² 67.6 Jahre	23.5-46.9 kg/m ² 40.3-82.6 Jahre	6.4 8.7
Alter zum Zeitpunkt Primärimplantation in Jahren	63 (100)					
<65 Jahre	31 (49)		58.4 Jahre	55.8 Jahre	31.1-64.8 Jahre	8.8
≥ 65 Jahre	32 (51)		70.0 Jahre	71.0 Jahre	65.2-82.6 Jahre	5.0
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index in (kg/m ²); Alter PI: Alter zum Zeitpunkt der Primärimplantation						

3.4.2 Einfluss patientenbezogener Faktoren auf:

3.4.2.1 Die Standzeiten

Anhand eines Mixed Models wurde im Folgenden der Einfluss des BMI, des Patientenalters und des Geschlechts auf die Anzahl der Wechseloperationen des jeweiligen Patienten überprüft.

Die folgende Tabelle 16 bietet auszugsweise eine Ergebnisübersicht der untersuchten Einflussfaktoren, welche unter Verwendung des Mixed Models ermittelt wurden.

Tabelle 16: Übersicht der patientenbezogenen Faktoren und deren durchschnittliche Versagenszeit in Monaten - Mixed Model

Übersicht der patientenbezogenen Faktoren und deren durchschnittliche Versagenszeit in Monaten Mixed Model - Estimates of Fixed Effects (n=63) ¹							
Verglichene Variablen	Durchschnittliche Versagenszeit in Monaten (zwischen den jeweiligen Wechseloperationen)	Std. Error	df	t	Signifikanz	95% Confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
Normalgewichtig/Präadipös · (BMI < 30 kg/m ²)	11.1	7.53	66.98	1.48	.145	-3.92	26.13
Adipös · (BMI ≥ 30 kg/m ²)	0 ^a	0	·	·	·	·	·
Weiblich	-2.7	7.73	59.69	-.35	.731	-18.14	12.80
Männlich	0 ^a	0	·	·	·	·	·
Alter < 65 Jahre ·	25.9	7.53	61.92	3.44	.001	10.86	40.96
Alter ≥ 65 Jahre ·	0 ^a	0	·	·	·	·	·

¹ Dependent Variable (abhängige Variable): Versagenszeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen
^a Dieser Parameter wird auf null gesetzt, da er redundant ist.
· Zum Zeitpunkt der Primärimplantation

Hypothese: Adipöse haben kürzere Prothesenstandzeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen.

Patienten mit einem normalen beziehungsweise präadipösen Gewicht hatten im Vergleich zu der Gruppe der adipösen Patienten eine durchschnittlich 11.1 Monate längere Prothesenstandzeit zwischen den einzelnen Revisionen. Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant (*Mixed Model*: $p = .145$).

Hypothese: Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Prothesenstandzeiten der jeweiligen Wechseloperationen.

Männer hatten durchschnittlich eine 2.7 Monate längere Prothesenverweildauer als die Frauen zwischen den stattgefundenen Wechseloperationen. Im Mixed Model zeigte sich diese Differenz allerdings als nicht signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern und deren Versagenszeiten zwischen den verschiedenen Revisionen (*Mixed Model*: $p = .731$).

Hypothese: Patienten, die vor Renteneintritt primärimplantiert wurden, haben längere Prothesenstandzeiten zwischen den jeweiligen Wechseloperationen.

Patienten, die zum Zeitpunkt ihrer Primärimplantation jünger als 65 Jahre waren, hatten eine um fast 25.9 Monate signifikant längere Prothesenstandzeit zwischen den jeweiligen Wechseloperationen im Vergleich zu den Patienten, die zu einem späteren Lebenszeitpunkt erstmalig mit einer Knieendoprothese versorgt wurden (*Mixed Model*: $p = .001$).

3.4.2.2 Die Anzahl septischer Revisionen

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde überprüft, ob der BMI, das Patientenalter und das Geschlecht die Anzahl der Gesamtkontaminationen beeinflussen (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Einfluss patientenbezogener Charakteristika auf die Anzahl septischer Wechseloperationen im Krankheitsverlauf

Einfluss patientenbezogener Charakteristika auf die Anzahl septischer Wechseloperationen im Krankheitsverlauf						
Charakteristika	Anzahl der septischen Wechsel					
	n (%)	Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD	Mann-Whitney-U-Test
BMI zum Zeitpunkt der Primärimplantation	63 (100)					
Normalgewichtig/Präadipös (BMI < 30 kg/m ²)	32 (51)	1	0.8	0-2	0.8	p = .052 ♦
Adipös (BMI ≥ 30 kg/m ²)	31 (49)	1	1.5	0-5	1.5	
Geschlecht	63 (100)					
Weiblich	35 (56)	1	0.9	0-5	1.2	p = .038
Männlich	28 (44)	1	1.5	0-5	1.2	
Alter zum Zeitpunkt Primärimplantation in Jahren	63 (100)					
< 65 Jahre	31 (49)	1	1.1	0-4	1.2	p = .537
≥ 65 Jahre	32 (51)	1	1.3	0-5	1.3	
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index in (kg/m ²); ♦: einseitige Signifikanz						

Hypothese: Adipöse haben in der Krankengeschichte eine höhere Anzahl an periprothetischen Infektionen im Vergleich zu Normalgewichtigen.

Vergleicht man die Gruppe der normalgewichtigen/präadipösen Patienten mit der, der Adipösen, gab es keinen signifikanten Unterschied (*asymptotischer Mann-Whitney-U-Test*: $z = -1.624$, $p = .104$) in Bezug auf die Anzahl der infektbedingten Revisionen im Krankheitsverlauf.

Da es sich bei der aufgestellten Hypothese „Adipöse haben in der Krankengeschichte eine höhere Anzahl an periprothetischen Infektionen im Vergleich zu Normalgewichtigen“ um eine gerichtete Hypothese handelte, ließ sich die einseitige Signifikanz heranziehen. Diese lag bei einem p-Wert von .052 und somit nur knapp oberhalb der in dieser Arbeit angesetzten Signifikanzgrenze.

Abschließend lässt sich daher festhalten, dass adipöse Patienten zu einer höheren infektbedingten Wechselanzahl im Vergleich zu der normalgewichtigen Untersuchungsgruppe tendierten.

Hypothese: Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Anzahl der Gesamtfektionen des jeweiligen Patienten.

Männer hatten durchschnittlich 55 % mehr periprothetische Infektionen in ihrer Krankheitsgeschichte als Frauen. Das Geschlecht hatte einen signifikanten Einfluss (*Mann-Whitney-U-Test*: $z = -2.075$, $p = .038$) auf die Anzahl der Infektionen im Krankheitsverlauf. Die nach Cohen (1992) berechnete Effektstärke mit $r = .26$ entsprach hierbei einem mittleren Effekt.

Hypothese: Patienten, die in einem fortgeschrittenen Alter primärimplantiert wurden, haben eine höhere Anzahl an periprothetischen Infektionen in deren Krankheitsverläufen.

Ob die Patienten zum Zeitpunkt der Primärimplantation jünger oder älter als 65 Jahre waren, hatte keinen Einfluss auf die Anzahl, der im Krankheitsverlauf mittels Endoprothesenwechsel therapierten periprothetischen Infektionen (*Mann-Whitney-U-Test*: $z = -.618$, $p = .537$).

3.4.2.3 Die Anzahl der Revisionen

Ob die Faktoren BMI, Patientenalter und Geschlecht in einem Zusammenhang mit der Anzahl der Revisionen der einzelnen Patientenverläufe standen, wurde anhand Mann-Whitney-U-Test überprüft (vgl. Tabelle 18).

Tabelle 18: Einfluss patientenbezogener Charakteristika auf die Anzahl der durchgeführten Wechseloperationen im Krankheitsverlauf

Einfluss patientenbezogener Charakteristika auf die Anzahl der durchgeführten Wechseloperationen im Krankheitsverlauf						
Charakteristika	n (%)	Anzahl der durchgeführten Wechseloperationen				Mann-Whitney-U-Test
		Median	Mittelwert	Min. - Max.	SD	
BMI zum Zeitpunkt der Primärimplantation	63 (100)					
Normalgewichtig/Präadipös (BMI < 30 kg/m ²)	32 (51)	2	2.2	2-3	0.4	p = .010
Adipös (BMI ≥ 30 kg/m ²)	31 (49)	2	2.8	2-5	1.0	
Geschlecht	63 (100)					
Weiblich	35 (56)	2	2.5	2-5	0.9	p = 1.000
Männlich	28 (44)	2	2.5	2-5	0.9	
Alter zum Zeitpunkt Primärimplantation in Jahren	63 (100)					
< 65 Jahre	31 (49)	2	2.6	2-5	0.9	p = .268
≥ 65 Jahre	32 (51)	2	2.4	2-5	0.8	
Abkürzungen: n: Anzahl Patienten; Min.: Minimum; Max.: Maximum; SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index in (kg/m ²);						

Hypothese: Adipöse Patienten haben eine höhere Anzahl von Wechseloperationen in deren Krankheitsverläufen.

Adipöse wurden in ihrem Krankheitsverlauf signifikant häufiger revidiert als normalgewichtige/präadipöse Patienten (*Mann-Whitney-U-Test*: $z = -2.563$, $p = .010$).

Die nach Cohen (1992) berechnete Effektstärke lag in diesem Fall bei $r = .32$ und entsprach einem mittleren Effekt.

Hypothese: Das Geschlecht hat einen Einfluss auf die Anzahl der Wechseloperationen des jeweiligen Patienten.

Sowohl Männer als auch Frauen wurden durchschnittlich 2.5-mal revidiert. Auch unter der Verwendung des Mann-Whitney-U-Test ($z = .000$, $p = 1.000$) ließ sich kein Unterscheid zwischen den Geschlechtern in Bezug auf deren Revisionsanzahl im Krankheitsverlauf feststellen.

Hypothese: Patienten, die in einem fortgeschrittenen Alter primärimplantiert wurden, haben mehr Wechseloperationen in ihren Krankheitsverläufen.

Die Patienten, die vor deren 65 Lebensjahr erstmalig mit einem Implantat versorgt wurden, hatten in deren Krankheitsverlauf durchschnittlich 2.6 Wechseloperationen (*SD*: 0.9) an dem endoprothetisch versorgten Kniegelenk. Hingegen erhielt die Patientengruppe, die mit einem Mindestalter von 65 primärimplantiert wurde, durchschnittlich nur 2.4 Revisionen (*SD*: 0.8). Das Alter zum Zeitpunkt der Primärimplantation hatte folglich keinen signifikanten Einfluss auf die Anzahl der stattgefundenen Wechsel der jeweiligen Patienten (*asymptotischer Mann-Whitney-U-Test*: $z = -1.109$; $p = .268$).

3.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die nachfolgende Tabelle (vgl. Tabelle 19) ermöglicht eine Übersicht über die statistisch ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Tabelle 19: Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassung der Ergebnisse			
Charakteristika	Standzeit	Infektionen	Revisionen
Septische Primärrevision	x	↑	x
Alter Primärimplantation < 65 Jahre	↑	x	x
Männer	x	↑	x
BMI Primärimplantation ≥ 30 kg/m ²	x	↗	↑

Legende:
 BMI: Body-Mass-Index in (kg/m²);
 ↑: Signifikant längere Standzeiten bzw. ein signifikant höherer Anzahl an Revisionen/periprothetischen Infektionen im Krankheitsverlauf, als die jeweilige Vergleichsgruppe; Signifikanzniveau: $p < .05$
 ↗: Knapp unterhalb der gewählten Signifikanzgrenze; Tendenz ersichtlich
 x: Kein signifikanter Einfluss

4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Versagensmechanismen nach Mehrfachwechselln bei knieendoprothetischer Versorgung. Bei allen untersuchten Patienten fand die gesamte Revisionschirurgie durchgängig an einem Krankenhaus der Maximalversorgung mit revisionschirurgischem Schwerpunkt statt (CMSC der Charité – Universitätsmedizin Berlin), wodurch eine vollständige Dokumentation des Krankheitsverlaufes garantiert wurde. Für einen Studieneinschluss waren mindestens zwei Revisionseingriffe an der einliegenden Knie-TEP erforderlich. Des Weiteren wurden alle untersuchten Wechsel nach aktuellen Diagnosestandards in einem multidisziplinären Team reevaluiert.

Im Kontext der Erhebung der Wechselindikationen wurden die Standzeiten zwischen den stattgefundenen Revisionen ermittelt und in einen Bezug mit den Wechselindikationen gesetzt. Zudem erfolgte eine Analyse patientenbezogener Einflussfaktoren in Bezug auf die Standzeiten, die Anzahl der Revisionen und die Anzahl der septischen Wechsel.

Hierbei konnte herausgearbeitet werden, dass die periprothetische Infektion (48 %) die führende Wechselindikation im Rahmen von Mehrfachwechselln darstellt. Gefolgt von den Indikationen Sonstige (13 %), Instabilität (12 %), PE-Abrieb (11 %), Malpositionierung (8 %) und aseptische Lockerung (8 %). Auch konnte mit Zunahme der durchgeführten Revisionen ein signifikanter Anstieg von infektbedingten Revisionen ermittelt werden (1. Wechsel: 38 % vs. 5. Wechsel: 100 %; $p = .022$).

Des Weiteren konnte unsere Hypothese belegt werden, dass sich die Standzeit mit jeder Revision aufgrund der schlechteren Ausgangsbedingungen um durchschnittlich 12 Monate verkürzt ($p = .003$). Bei älteren Patienten (Primärimplantation ≥ 65 Jahre) wurde eine Verkürzung der Standzeit zwischen den Revisionen von durchschnittlich 26 Monaten festgestellt (vgl. Tabelle 16). Unsere Ergebnisse implizieren zudem ein vermehrtes Vorkommen septischer Wechsel bei Männern (vgl. Tabelle 17) und eine höhere Anzahl von Revisionen bei adipösen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) (vgl. Tabelle 18).

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Wechselindikationen

In Studien und Registerdaten zählt die **periprothetische Infektion** (10 - 27 %) neben der aseptischen Lockerung zu den führenden Versagensmechanismen im Rahmen von

Primärimplantationen. Auch in der vorliegenden Arbeit stellte die periprothetische Infektion den Hauptversagensgrund aller untersuchten 157 Wechseloperationen dar. Diese lag jedoch mit 48 % deutlich über den von Studien und Registerdaten ermittelten Werten der Primärimplantationen (37, 39, 59, 106 - 108).

Das zunächst breite Spektrum verschiedener Wechselindikationen innerhalb der Primär- und Sekundärrevision reduzierte sich mit ansteigender Wechselanzahl, während eine infektiobedingte Revision immer mehr in den Fokus trat. Der Anteil septischer Wechsel betrug innerhalb der ersten Wechseloperation 38 % und steigerte sich auf über 55 % beim dritten Wechsel, hin zu 100 % im Rahmen der fünften Revision. Infektionen bildeten den Hauptversagensgrund aller durchgeführten Wechseloperationen (1. - 5. Wechsel). Es gelang uns sowohl diesen prozentualen Anstieg der Infektionen mit zunehmender Wechselhäufigkeit statistisch signifikant nachzuweisen ($p = .022$), als auch, dass sich primär aseptische Revisionsindikationen mit zunehmender Wechselhäufigkeit zu Infektionen entwickelten ($p = .021$). Folglich konnten wir die Hypothese stützen, dass periprothetische Infektionen im Rahmen von Mehrfachrevisionen eine übergeordnete Rolle einnehmen. Zudem bestätigte sich die Annahme, dass eine steigende Wechselanzahl mit einer Zunahme septisch bedingter Revisionen einhergeht.

Um unsere Ergebnisse zu vergleichen, wurden aufgrund der mangelnden Datenlage in Bezug auf Mehrfachrevisionen, Arbeiten herangezogen, welche neben den Wechselindikationen der Primär- auch die der Sekundärwechsel analysierten. Die Arbeitsgruppe von Suarez et al. (109) untersuchte die Revisionsindikationen aller 566 Knie-TEP-Primärrevisionen eines tertiären Referenzzentrums im Zeitraum von 1986 - 2005. In einem mindestens zweijährigen Follow-up konnten 68 Sekundärrevisionen analysiert werden. Auch Mortazavi et al. (38) ermittelte in seiner Studie mit ebenfalls zweijährigen Follow-up die Revisionsindikationen von 499 Primär- und 102 Sekundärrevisionen im Zeitraum von 1999 - 2005. Die Arbeit von Liang et al. (110) ermittelte mit mindestens einjährigem Follow-up ausschließlich die Revisionsgründe von 72 Primär- und 21 Sekundärrevisionen eines einzigen Prothesendesigns (P.F.C.®, Press Fit Condylar; Depuy, Johnson & Johnson, Warsaw, IN) im Zeitraum von 1990 - 2012.

In allen drei unizentrischen Vergleichsstudien bildete die periprothetische Infektion ebenfalls den Hauptversagensmechanismus der Sekundärrevision (31 - 46 %) (38, 109, 110) (vgl. Tabelle 20). Einen deutlichen Anstieg infektiobedingter Eingriffe zwischen Erst- und Zweitrevision verzeichneten analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit (38 % vs. 48 %) sowohl Liang et al. (110) (11 % vs. 38 %) als auch Suarez et al. (109) (22 % vs. 46%). In der Arbeit von

Mortazavi et al. (38) hingegen sank der Anteil septischer Revisionen zwischen Primär- und Sekundärrevision (44 % vs. 31 %) (vgl. Tabelle 20). Bezugnehmend auf die divergenten prozentualen Anteile septischer Primärimplantationen in den Vergleichsstudien ist anzumerken, dass ein Bias aufgrund der Versorgungsschwerpunkte der einzelnen Krankenhäuser nicht auszuschließen ist.

Laut Studienergebnissen von Rand et al. (111) verdoppeln vorausgegangene Operationen das Risiko nachfolgender periprothetischer Infektionen. Poss et al. (112) ermittelte für Patienten nach vorausgegangener Revision einer Endoprothese, im Vergleich zu Patienten nach Primärimplantation, ein 8-fach erhöhtes Risiko für eine periprothetische Infektion. Der Anstieg periprothetischer Infektionen analog zur Wechsellanzahl kann in Zusammenhang mit multiplen Risikofaktoren gebracht werden. Beispielsweise führen stattgehabte Operationen im Fall von Wechseleingriffen zu einer verminderten Gewebsvaskularisierung und einer verlängerten Operationszeit (113, 114), welche neben der chirurgischen Wundinfektion (115) als septische Risikofaktoren gelten. Auch ist eine erhöhte Infektpersistenz, insbesondere in der Therapie von Problemerregern, anzunehmen (116). Bisher bietet kein Verfahren der Infektionsdiagnostik eine 100-prozentige Sensitivität (20). Folglich ist davon auszugehen, dass sich unter den mutmaßlich aseptischen Revisionen okkulte Infektionen befanden. Die daraus resultierende inadäquate Therapie der Infekte könnte ebenfalls zu einer Erregerpersistenz führen und im weiteren Krankheitsverlauf septische Wechsel bedingen. In Abbildung 17 und Abbildung 18 (vgl. Anlage) sind mehrere Krankheitsverläufe dargestellt, die trotz aseptischer Primärrevision septische Wechsel nach sich ziehen, sodass eine fehlerhafte Primärdiagnose trotz Reevaluation nicht auszuschließen war. Neue diagnostische Methoden, wie die synovialen Biomarker D-Laktat (117) oder sPECAM-1 (118), sind neben der Genomsequenzierung (119, 120) Gegenstand aktueller Forschung. Diese Verfahren versprechen eine Steigerung der Sensitivität im Rahmen der Infektionsdiagnostik. Hierdurch wäre zukünftig eine verbesserte Detektion okkulten Infektionen möglich. Insbesondere sPECAM-1 birgt als prädiktiver Biomarker großes Potential und erlaubt prospektiv eventuell bereits präoperativ die Einschätzung einer „potentiell vorhandenen immunologischen Prädisposition für eine spätere Infektion“ (118).

Im Widerspruch zu den Primärimplantationsergebnissen aus Studien und Registerdaten steht die geringe Anzahl **aseptischer Lockerungen** der vorliegenden Arbeit. Diese bildet mit 8 %, neben der Malpositionierung, die seltensten Wechselindikationen der untersuchten Mehrfachwechsel ab. Bei Primärrevisionen zählt die aseptische Lockerung hingegen mit 22 - 40 % zu den

Hauptversagensgründen (39, 59, 106 - 108). Auch diese Zahlen geben einen deutlichen Hinweis auf eine mutmaßlich unterschiedliche Prävalenz einzelner Versagensgründe zwischen Primär- und Mehrfachrevisionen. Bei Betrachtung der einzelnen Wechseloperationen (1. - 5. Wechsel) zeigte sich eine prozentuale Zunahme der aseptischen Lockerungen zwischen dem ersten und dem dritten Wechsel von 2 % auf 25 %. In den Vergleichsstudien von Liang et al. (110) und Suarez et al. (109) war weder der massive Abfall in der Gesamtanzahl lockerungsbedingter Wechsel, noch ein Anstieg dieser zwischen Erst- und Zweitwechsel erkennbar (vgl. Tabelle 20). Die aseptische Lockerung zählte mit 22 - 46 % in beiden Arbeiten sowohl bei der Primär-, als auch bei der Sekundärrevision zu den Hauptversagensmechanismen. Mortazavi et al. (38) stellte analog zu unseren Ergebnissen sowohl eine geringe Gesamtanzahl, als auch einen starken Anstieg zwischen den beiden Revisionen von 5 % auf 20 % fest. Diese Daten lassen eine zunehmende Inzidenz der aseptischen Lockerung zwischen den ersten drei Revisionen erahnen. Dieses Ergebnis deckt sich mit der Annahme, dass eine steigende Anzahl von Wechseloperationen mit einem zunehmenden Substanzverlust des Knochens einhergeht und sich die ossären Ausgangsbedingungen kontinuierlich verschlechtern. Trotz Optimierung der Zementiertechnik und der Verwendung von Knochentransplantaten, Tantal- und Revisionsimplantaten (121, 122) kann eine adäquate Prothesenfixation bei ansteigender Wechselzahl scheinbar nicht mehr gewährleistet werden. Diese Problematik spiegelte sich folglich in einem Anstieg der aseptischen Lockerungen wider.

Die **Instabilität** bildet in der vorliegenden Arbeit mit großem Abstand zu den periprothetischen Infektionen (unter Ausschluss der unter „Sonstige“ zusammengefassten Diagnosen) die zweithäufigste Indikation (12 %) für einen Mehrfachwechsel. Jedoch war der prozentuale Unterschied zu den anderen Diagnosen mit ein bis drei Prozentpunkten in dieser Arbeit sehr gering. In anderen Studien zählte die Protheseninstabilität neben den Infektionen und der aseptischen Lockerung ebenfalls zu den drei häufigsten Revisionsursachen der Erstwechsel (8 - 22 %) (36, 38, 39, 59).

In der vorliegenden Arbeit kam es zwischen dem Erst- (19 %) und Drittwechsel (5 %) zu einem kontinuierlichen Abfall der instabilitätsbedingten Wechsel (vgl. Abbildung 12). Auch bei Suarez et al. (109) (vgl. Tabelle 20) konnte dieser Abfall zwischen den ersten beiden Revisionen beobachtet werden (20 % vs. 13 %). In den anderen Vergleichsstudien (38, 110) ist nur ein sehr geringer Prozentsatz (1 - 6 %) der Erst- und Zweitrevisionen auf eine Instabilität zurückzuführen. Durch die Verwendung hochgekoppelter Implantate im Rahmen der Revisionschirurgie (46) und den fortschreitenden Erkenntnissen der intraoperativen Implantatausrichtung (123) scheinen Instabilitäten mit steigender Wechselanzahl an Bedeutung zu verlieren.

Der **PE-Abrieb** zählte in Studien, die vor dem Jahr 2006 publiziert wurden, mit nahezu 25 % zu den meist verbreiteten Indikationen der Primärrevision (35 - 37, 124, 125). Jedoch verliert diese Wechselindikation seit 2010, dem Jahr der Einführung von Vitamin E angereicherten Inlays aus ultrahochvernetztem Polyethylen mit ultrahohem Molekulargewicht (UHMWPE) (126), zunehmend an Bedeutung (11, 39, 59). Laut Studienergebnissen aus den Jahren 2014/2015 entfallen nur noch 3 - 7 % der Primärrevisionen auf diese Wechselindikation (39, 59). Diese mittelmäßige Inzidenz spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider (11 %). Innerhalb der Primärrevision waren 18 % ($n = 11$) der 63 Fälle bei selektiver Patientenkohorte mit Mehrfachwechsel auf einen PE-Abrieb zurückzuführen, während der PE-Abrieb beim zweiten Wechsel 10 % ($n = 6$) der 63 revidierten Fälle betraf (vgl. Abbildung 12).

Betrachtet man die Implantationsdaten aller 17 Fälle (100 %), die im Rahmen der vorliegenden Arbeit aufgrund eines PE-Abriebs revidiert wurden, lässt sich feststellen, dass 71 % ($n = 12$; Implantationsdaten: 1994 - 2006) vor Einführung des hochvernetzten Polyethylens im Jahr 2006 implantiert wurden. Somit zeigen auch unsere Daten ab 2006 eine Reduktion von PE-Abrieb-induzierten Wechseloperationen. Zukünftig ist, analog zu der steigenden Verwendung des hochvernetzten Polyethylens, mit einer weiteren Reduktion dieser Indikation zu rechnen.

Die Vergleichsstudien von Liang et al. (110) und Suarez et al. (109) (vgl. Tabelle 20) wie auch die vorliegende Arbeit (1. Wechsel ($n = 63$) = 18 % ($n = 11$) vs. 2. Wechsel ($n = 63$) = 10 % ($n = 6$)) zeigen, eine Abnahme PE-Abrieb-bedingter Wechsel zwischen Primär- und Sekundärrevision (Suarez et al.: 1. Wechsel ($n = 566$) = 22 % ($n = 122$) vs. 2. Wechsel ($n = 68$) = 4 % ($n = 3$); Liang et al.: 1. Wechsel ($n = 72$) = 54 % ($n = 39$) vs. 2. Wechsel ($n = 21$) = 24 % ($n = 5$)). Diese Reduktion PE-Abrieb-induzierter Wechsel könnte unter anderem auf eine postoperative Mobilitätsreduktion zurückzuführen sein. Die Arbeit von Hartley et al. (127) belegt unter Verwendung des WOMAC-Scores im Vergleich zu Primärrevisionen signifikant schlechtere Schmerz- und Funktionswerte ($p < 0.001$) nach knieendoprothetischen Revisionsoperationen. Es ist davon auszugehen, dass sich die Schmerz- und Funktionswerte mit steigender Revisionsanzahl weiter verschlechtern (ligamentäre und ossäre Defizite; Verwendung gekoppelter Implantate). Das gesteigerte Schmerzempfinden, die verminderte Mobilität und die im Alter zunehmend sinkende körperliche Aktivität (128) könnten sich in einer reduzierten Beanspruchung des Kniegelenkes kulminieren. Dies zieht in der Folge eine Verminderung der tribologischen Kräfte auf das Implantat nach sich, wodurch sich der PE-Abrieb minimiert (129). Zudem wird im Fall von Revisionsoperationen vorwiegend auf gekoppelte Implantate zurückgegriffen. Diese werden in der Literatur ebenfalls mit einem geringeren PE-Abrieb assoziiert (130, 131).

Ebenfalls gilt es in Betracht zu ziehen, dass sich mit steigender Wechselanzahl die Standzeiten zunehmend verkürzen und sich dies gegebenenfalls auf die Inzidenz der Wechselindikationen auswirkt (15). Während Indikationen mit vorwiegend kürzeren Standzeiten, wie beispielsweise periprothetische Infektionen (< 1 Jahr), mit steigender Wechselanzahl zunehmend an Bedeutung gewinnen, rücken Verschleißerscheinungen, wie zum Beispiel der PE-Abrieb mit vorrangig längeren Standzeiten (> 2 - 3 Jahre), in den Hintergrund (39, 132). Die zunehmende Standzeitverkürzung zwischen den Wechseln unterbindet daher die Ausprägung von Verschleißerscheinungen.

Diese Punkte bieten sowohl für die Abnahme der PE-Abrieb Inzidenz zwischen Primär- und Sekundärrevision einen möglichen Erklärungsansatz, als auch für das Ausbleiben PE-Abrieb-induzierter Revisionen ab der zweiten Wechseloperation.

Die vergleichsweise hohe Inzidenz PE-Abrieb-bedingter Primärrevisionen unserer Arbeit kann zum einen durch eine im Vergleich zu anderen Studien längere Follow-up Zeit begründet sein, zum anderen ist ein Bias der Patientenkohorte durch das Studienkriterium der Mehrfachrevisionen nicht auszuschließen.

Malpositionierungen als Indikation des Erst- (3 - 12 %) (36, 37, 59) und Zweitwechsels (4 %) (38) waren in anderen Studien von eher untergeordneter Bedeutung (vgl. Tabelle 20). In dieser Arbeit führten Malpositionierungen am seltensten zu einer Revision der Knieendoprothese (8 %) (vgl. Abbildung 10). Durch die Ergänzung computertomographischer Aufnahmen im Rahmen der radiologischen Basisdiagnostik lassen sich Fehlimplantationen detektieren und intraoperativ beheben. Sowohl Arbeitsgruppen von Lakstein (133), als auch von Pietsch und Hoffmann (50) ermittelten, dass ungeklärte Schmerzen nicht selten auf eine Malpositionierung zurückzuführen waren. Dieser Aspekt ist vor allem bei der Diagnostik einer unklaren Schmerzsymptomatik von Bedeutung (11). Um Malpositionierungen zukünftig zu vermeiden, bietet sich die intraoperative Verwendung von Implantationsalgorithmen an (134). Durch die verbesserte Diagnostik und das zunehmende Bewusstsein gegenüber Malpositionierungen ist davon auszugehen, dass diese zukünftig in der Revisionsendoprothetik an Bedeutung verlieren werden.

Die unter „**Sonstige**“ subsummierten Diagnosen Materialversagen, periprothetische Fraktur, Streckapparatsuffizienz, Arthrofibrose und Retropatellararthrose wurden in dieser Arbeit aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb der statistischen Auswertung zusammengefasst. Bestimmt man deren Einzelanteil innerhalb aller untersuchten Wechseloperationen ($n = 157$), zeigt sich ein zu anderen Arbeiten vergleichbares Ergebnis (Materialversagen (19 % vs. keine Angaben

in Vergleichsstudien), periprothetische Fraktur (5 % vs. 5 %) (59), Streckapparatusuffizienz (3 % vs. 1 %) (37), Arthrofibrose (3 % vs. 5 %) (59), Retropatellararthrose (3 % vs. 4 %) (59). Der prozentuale Anteil dieser Diagnosen lag innerhalb der ersten bis vierten Revision kontinuierlich bei circa 14 % (11 - 16 %).

Tabelle 20: Studienvergleich der Hauptversagensgründe von Primär- und Sekundärrevision

Studienvergleich Hauptversagensgründe Primär- und Sekundärrevision								
Hauptversagensgründe	Vorliegende Studie		Suarez et al. (2008)		Mortazavi et al. (2011)		Liang et al. (2017)	
	1. Wechsel (n = 63)	2. Wechsel (n = 63)	1. Wechsel (n = 566)	2. Wechsel (n = 68)	1. Wechsel (n = 499)	2. Wechsel (n = 102)	1. Wechsel (n = 72)	2. Wechsel (n = 21)
Infektion	38 %	48 %	22 %	46 %	44 %	31 %	11 %	38 %
Instabilität	19 %	10 %	20 %	13 %	3 %	6 %	1 %	5 %
Malpositionierung	13 %	8 %	k. A.	k. A.	3 %	4 %	k. A.	k. A.
Aseptische Lockerung	2 %	10 %	21 %	19 %	5 %	20 %	31 %	29 %
PE-Abrieb	18 %	10 %	22 %	4 %	0 %	9 %	54 %	24 %

Legende:
 k. A. = keine Angabe
 PE-Abrieb= Polyethylenabrieb

Um Rückschlüsse auf den Therapieerfolg zu ziehen, untersuchte Mortazavi et al. (38) analog zu der vorliegenden Arbeit die Häufigkeit einer identischen Versagensindikation bei zwei aufeinander folgenden Wechseloperationen. Die Infektion war in der Vergleichsstudie mit 27 % der wichtigste Prädiktor für eine weitere infektbedingte Revision. Dieses Ergebnis deckt sich mit unseren Daten. Im Falle der Mehrfachrevisionen scheint der prozentuale Anteil periprothetischer Infektionen anzusteigen. In unserer Studie wurden 75 % der infektbedingten Wechsel erneut septisch revidiert. Den geringsten prädiktiven Wert erzielte in unserer Studie die Instabilität der Prothese. Diese scheint gut therapierbar zu sein und führte nur in 8 % zu einem Folgewechsel aufgrund der gleichen Indikation. In der Arbeit von Mortazavi et al. (38) zeigte hingegen die aseptische Lockerung die geringste Anzahl an Folgerevisionen aufgrund einer erneuten Prothesenlockerung (< 1 %).

4.1.2 Standzeiten

Des Weiteren gingen wir davon aus, dass sich die ossäre und ligamentäre Ausgangssituation mit steigender Wechselanzahl zunehmend verschlechtert und sich in einer Abnahme der Standzeit bei steigender Wechselanzahl widerspiegelt. Andere Studien lassen ebenfalls darauf schließen, dass

die Standzeiten von Revisionen (135-137) den Standzeiten von Primärimplantationen unterlegen sind (138, 139). Unsere Ergebnisse zeigen eine signifikante Verkürzung der Standzeit mit zunehmender Wechselanzahl um jeweils durchschnittlich 12 Monate ($p = .003$).

Diese abnehmende Tendenz lässt sich auch bei der detaillierten Betrachtung der Standzeiten zwischen den jeweiligen Revisionen erkennen (PI - 1. Wechsel: 53.0 Monate; 1. - 2. Wechsel: 29.3 Monate; 2. - 3. Wechsel: 48.6 Monate; 3. -4. Wechsel: 37.3 Monate; 4. - 5. Wechsel: 24.8 Monate; 5. Wechsel - Endpunkt: 22.6 Monate) (vgl. Tabelle 10). Überraschend ist die vergleichsweise lange Standzeit zwischen dem zweiten und dritten Wechsel. Diese ist vermutlich einem arithmetischen Bias durch die Berechnung der Standzeit bis zur Endpunkterhebung geschuldet.

Da sich 40 der 63 untersuchten Patienten keiner dritten Revision innerhalb des Studienzeitraumes unterzogen haben, bezieht sich deren Standzeitberechnung auf den Zeitraum zwischen der zweiten Revision und der Endpunkterhebung. Durch die erfolgreiche Therapie und das Ausbleiben weiterer Revisionen resultiert hierdurch eine verlängerte Standzeit zwischen dem zweiten und dritten Wechsel (Endpunkterhebung) dieser Patienten.

4.1.3 Septische Primärrevisionen und deren Einfluss auf das Revisionsoutcome

Die periprothetische Infektion wird in der vorliegenden Arbeit als Hauptversagensmechanismus definiert. Ergänzend thematisierten wir im Rahmen dieser Arbeit, welchen Einfluss die septische Primärrevision im Vergleich zu einer aseptischen Primärrevision auf das nachfolgende Revisionsoutcome hat. Hierbei konnte statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den nachfolgenden Prothesenstandzeiten ermittelt werden. Septische Primärimplantationen wiesen durchschnittlich eine 1.1 Monate längere Standzeit der Folgewechsel auf als aseptische Erstwechsel ($p = .902$). Dies entspricht den Ergebnissen von Stambough et al. (140), der in seiner Studie 81 Primärrevisionen untersuchte und ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Standzeiten septischer und aseptischer Versagensgründe feststellte (*log-rank test*, $p = .341$).

Mortazavi et al. (38) postulierte, dass septische Primärwechsel im Vergleich zu Revisionen mit aseptischen Ursachen ein vermehrtes Risiko weiterer Revisionen bergen. Basierend auf dieser Erkenntnis analysierten wir den Einfluss einer septischen beziehungsweise aseptischen Primärimplantation auf die Gesamtanzahl der Revisionen und die Anzahl infektbedingter Wechseloperationen der Krankheitsgeschichte.

Während sich in der Analyse der Gesamtanzahl der Revisionen zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied herausstellte ($p = .741$), konnte in Bezug auf die Anzahl infektbedingter

Wechsel im Krankheitsverlauf ein signifikanter Unterschied mit starkem Effekt zwischen beiden Gruppen ermittelt werden ($p < .001$; $r = .63$). Die Gruppe der septischen Primärrevisionen wiesen durchschnittlich zwei infektbedingte Wechsel in deren Verlauf auf, während Patienten mit einer aseptischen Primärrevision keine septischen Folgewechsel entwickelten. Dies zeigt ebenfalls die Arbeit von Stambough et al. (140), in welcher kein signifikanter Unterschied der Revisionsraten aseptischer und septischer Primärindikationen festgestellt wurde ($p = .249$). Des Weiteren zeigte Stambough et al. (140), dass Patienten mit einer septischen Primärrevision ein signifikant höheres Risiko für weitere septische Wechsel im Vergleich zu aseptischen Folgewechseln hatten ($HR\ 3.86$, $p = .003$, $t\text{-test}$). Ein identisches Ergebnis erlangt Petis et al. (141) in seiner Studie, die das Risiko einer erneuten periprothetischen Infektion nach zweizeitigem septischen Wechsel untersucht. Er stellte fest, dass vorausgegangene septische Revisionen das Risiko für nachfolgende septische Wechsel signifikant erhöhen ($HR\ 2.8$, $p < .001$). Auch in der vorliegenden Studie hatten Patienten mit einem primär septischen Prothesenversagen eine signifikant höhere Anzahl infektbedingter Wechsel als Patienten mit einem aseptischen Erstwechsel (2 vs. 0.6 Wechsel; $p < .001$). Diskutiert werden muss hierbei sicherlich, ob die nachfolgenden septischen Revisionseingriffe eher einer Infektpersistenz entsprechen oder ob es sich tatsächlich um Neoinfektionen handelt.

4.1.4 Patientenbezogene Faktoren und deren Einfluss auf das Revisionsoutcome

Ein weiteres Ziel dieser Doktorarbeit bestand darin zu untersuchen, ob im Rahmen der retrospektiven Analyse patientenbezogene Faktoren wie Alter, Gewicht und Geschlecht nachweislich Einfluss auf das Outcome bei Mehrfachrevisionen nahmen. Mehrere Arbeiten (142, 143) und Registerdaten (9, 106 - 108, 144) belegten bereits einen Einfluss dieser patientenbezogenen Faktoren auf das Outcome der Primärrevision. Eine Untersuchung dieser Einflussfaktoren auf das Outcome von Mehrfachrevisionen ist nach unserem Wissen jedoch bislang ausstehend.

Die vorliegende Studie zeigte signifikante Unterschiede bezüglich des Einflusses des Alters bei Primärimplantation auf die Standzeiten, des Geschlechtes auf die Anzahl infektbedingter Wechsel und des Körpergewichtes auf die Anzahl an Revisionen. Durch die gewählten Grenzen innerhalb der Alters- und BMI-Gruppen, wurden jeweils zwei nahezu gleich große Studienkohorten erzielt (je 31 vs. 32 Personen) (vgl. Tabelle 15). Der leicht erhöhte Frauenanteil (1.25 : 1) spiegelt die typische Geschlechterverteilung im Falle von Knierevisionen wider und findet sich sowohl in Registerdaten, als auch in anderen Studien (37, 59, 145).

4.1.4.1 Standzeiten

Die mit steigendem Alter zunehmenden osteoporotischen Knochensubstanzverluste (146) gelten in der Literatur als starker Risikofaktor für Komplikationen nach endoprothetischer Versorgung (147). Circa 26 % der deutschen Bevölkerung über 50 Jahre sind von Osteoporose betroffen (148). Aufgrund dieser Gegebenheiten nahmen wir an, dass jüngere Patienten (PI < 65 Jahre) längere Standzeiten zwischen den Wechseloperationen aufweisen. Diese Hypothese konnte anhand unserer Daten belegt werden. Patienten, die vor Renteneintritt (< 65 Jahre) mit einer Knie-TEP versorgt wurden, wiesen zwischen den einzelnen Wechseloperationen eine um 26 Monate signifikant längere Standzeit ($p = .001$) als die Gruppe der älteren Patienten auf (vgl. Tabelle 16). Zu dieser Erkenntnis gelangt ebenfalls die Arbeit der Kleos Korea Research Group (143), die 20.234 Primärimplantationen und 634 Primärrevisionen an 19 koreanischen Kliniken zwischen 2008 - 2012 auswertete. Sie ermittelte signifikant längere Standzeiten ($p < .001$) für die Patienten, die zum Zeitpunkt der Primärimplantation jünger als 65 Jahre waren (103 Monate vs. 47 Monate). Auch Frauen zeigen im Vergleich zu Männern in unserer Arbeit eine um durchschnittlich circa drei Monate verkürzte Standzeit zwischen den Wechseln, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = .731$) (vgl. Tabelle 16). Dieses Ergebnis wäre ebenfalls durch eine reduzierte Knochenqualität der Frauen zu erklären, da sie im Vergleich zu Männern viermal häufiger von Osteoporose betroffen sind (149). Therapeutisch könnte die präoperative Gabe von Bisphosphonaten überdacht werden, da diese die Knochenqualität zu verbessern und Revisionen zu reduzieren scheint (150, 151).

In Bezug auf das Körpergewicht konnte entgegen unserer Hypothese kein signifikanter Einfluss auf die Standzeiten zwischen den Wechseloperationen ermittelt werden. Dennoch ließ sich für adipöse Patienten eine um circa 11 Monate reduzierte Standzeit feststellen ($p = .145$) (vgl. Tabelle 16). In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass das Übergewicht mit einer erhöhten Rate an Komplikationen einhergeht, zum Beispiel mit oberflächlichen und tiefen Infektionen, Wundheilungsproblemen, aseptischen Lockerungen und Osteolysen, die zu einer Reduktion der Standzeit führen könnten (152).

4.1.4.2 Anzahl septischer Wechsel

Unsere Ergebnisse zeigten einen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die Anzahl der infektbedingten Wechseloperationen ($p = .038$). Männer hatten im Vergleich zu Frauen 55 % mehr infektbedingte Wechsel. Laut des schwedischen Knieregisters sind ebenfalls häufiger Männer von infektbedingten Revisionen betroffen ($p = .001$) (153). Die Gründe hierfür sind jedoch bisweilen ungeklärt und bedürfen weiterer Forschung (103). Eine mögliche Erklärung

wäre, dass Männer mehr Risikofaktoren (154 - 156) für Infektionen wie beispielsweise Rauchen (157), übermäßigen Alkoholkonsum (158) und Übergewicht (159) vereinen.

Basierend auf den Ergebnissen anderer Studien (160 - 162), die ein erhöhtes Infektionsrisiko im Zusammenhang mit Übergewicht proklamierten, vermuteten wir eine erhöhte Anzahl infektbedingter Wechsel im Krankheitsverlauf adipöser Patienten ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). In unserer Arbeit neigten adipöse Patienten mit einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (1.5 periprothetischer Infektionen) ebenfalls zu einer erhöhten Anzahl septischer Wechsel im Vergleich zu Patienten mit einem geringeren BMI (0.8 Infektionen). Mit einem p-Wert von .052 ist dieses Ergebnis nur knapp oberhalb der Signifikanzgrenze (vgl. Tabelle 17). Ab dem dritten Wechsel waren mehr als die Hälfte der Revisionen auf ein septisches Versagen zurückzuführen, wobei alle Patienten, die drittartig revidiert wurden, adipös waren. Die nicht erreichte Signifikanz, könnte sowohl auf die, ab dem zweiten Wechsel sinkende Studienpopulation, als auch auf einen in Vergleich zu anderen Studien eher niedrig gewählten BMI-Grenzwert zurückgeführt werden. Signifikante Einflüsse des BMI auf das Revisionsoutcome wurden in mehreren Arbeiten erst ab einem $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$ nachgewiesen (17, 160, 161, 163, 164). Als Risikofaktoren periprothetischer Infektionen adipöser Patienten werden eine reduzierte Immunantwort (165), die geringere Oxygenierung des subkutanen Gewebes (166) und längere Operationszeiten angenommen (167). Auch wird der häufig mit Übergewicht einhergehende Diabetes mellitus (168, 169) als eigenständiger Risikofaktor periprothetischer Infektionen diskutiert (170). Eine Reduktion periprothetischer Infektionen konnte durch die perioperative Einstellung einer euglykämien Stoffwechsellage erreicht werden (171).

Wir nahmen des Weiteren an, dass Patienten mit einem Primärimplantationsalter ≥ 65 Jahre mehr septische Revisionen erhielten als die Vergleichsgruppe, da das steigende Lebensalter mit einer Schwächung des Immunsystems einhergeht (172). Diese Hypothese ließ sich jedoch statistisch nicht untermauern ($p = .573$), obwohl der Anteil infektbedingter Revisionen in der Gruppe der über 65-Jährigen etwas über dem der Jüngeren (1.1 vs. 1.3 Infektionen in der Krankheitsgeschichte) lag ($p = .537$) (vgl. Tabelle 17). Das deckt sich mit den Erkenntnissen der Studien von Bozic et al. (173) und Lenguerrand et al. (174), die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einem höheren Patientenalter und einem steigenden Risiko periprothetischer Infektionen nachweisen konnten (173, 174).

4.1.4.3 Anzahl der Revisionen

Auf die Anzahl der durchgeführten Revisionen wirkte sich vor allem das Körpergewicht aus.

Adipöse Patienten erhielten signifikant häufiger eine Mehrfachrevision ($p = .010$) als normalgewichtige beziehungsweise präadipöse Personen (vgl. Tabelle 18). Boyce et al. (152) postulierte bereits signifikant erhöhte Revisionsraten in der Knieendoprothetik bei krankhaft übergewichtigen Patienten (7 % (BMI > 40 kg/m²) vs. 2 % (BMI ≤ 30 kg/m²), $p < .001$) (152). Die erhöhte Revisionsanzahl adipöser Patienten der vorliegenden Arbeit ist vor dem Hintergrund des gesteigerten Infektionsrisikos übergewichtiger Patienten wenig überraschend (175). Zudem führt die übermäßige Gewichtsbelastung zu einer frühzeitigen Komponentenlockerung (176, 177). Um diese zu minimieren, wird die Verwendung langstieliger Komponenten in der Therapie adipöser Patienten diskutiert (178, 179), wobei das vergrößerte Hebelverhältnis jedoch ebenfalls als problematisch betrachtet wird. Des Weiteren objektivierte mehrere Publikationen nach knieendoprothetischer Versorgung anhand von Funktionsscores ein reduziertes Outcome bei adipösen Patienten (180 - 182). Foran et al. (183) ermittelte beispielsweise signifikant schlechtere Ergebnisse adipöser Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) in den objektiven ($p < .04$) und funktionellen ($p < .05$) postoperativen „Knee Society Scores (KSS)“. Auch die Studie von Mulhall et al. (181) zeigte im Fall von Revisionsoperationen bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) signifikant schlechtere Ergebnisse im LEAS (Lower Extremity Activity Scale), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) pain, WOMAC difficulty of function und ebenfalls im Knie Society Score (KSS). Um das postoperative Outcome adipöser Patienten im Allgemeinen zu verbessern, rückt eine präoperative Gewichtsabnahme zunehmend in den Fokus. Keeney et al. (184) stellten entgegen ihrer Hypothese fest, dass eine präoperative Gewichtsreduktion von mindestens 20 Pfund (ca. 9 kg) bei einem BMI ≥ 40 kg/m² keine postoperative Funktionsverbesserung oder eine Verkürzung der Operationszeit zur Folge hat. Jedoch führte die Gewichtsabnahme bei den meist weiterhin krankhaft übergewichtigen Patienten zu einer verkürzten Krankenhausaufenthaltsdauer.

Das Geschlecht und das Alter zum Zeitpunkt der Primärimplantation scheinen hingegen in Bezug auf die Anzahl der Gesamtrevisionen von untergeordneter Bedeutung zu sein. In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl Frauen und Männer, als auch jüngere und ältere Patienten im Median zweimalig revidiert.

4.2 Limitationen

Mehrfachrevisionen sind in ihrer Häufigkeit deutlich seltener als Primärrevisionen, was konsekutiv zu einer kleineren zu betrachtenden Patientenpopulation führt. Die Grundvoraussetzung eines vollständigen Datensatzes, gewährleistet durch das unizentrische

Studiendesign sowie die ausschließliche Analyse von Mehrfachrevisionen an einem Zentrum, hatten eine weitere starke Reduktion der Studienpopulation zur Folge.

Die retrospektive Datenerfassung gewährleistete eine vollständige Erfassung der Wechseloperationen in zeitlicher Reihung, ausgehend von dem Zeitpunkt der Primärimplantation. Jedoch limitierte sie die Erfassung patientenbezogener Faktoren und den Zeitraum des Follow-ups. Da nur bei einem geringen Patientenanteil innerhalb des Studienzeitraumes ein finaler Endpunkt (Arthrodeese/Amputation/Tod) festgestellt wurde, lässt sich keine abschließende Aussage über die Entwicklung der Patienten mit einliegender Endoprothese treffen. Der weitere Verlauf könnte jedoch einen Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Zusätzlich verringert das gewählte retrospektive, unizentrische Studiendesign sowohl die Generalisierbarkeit, als auch die Aussagekraft der Ergebnisse.

Während in dieser Studie die Versagensgründe der Knieendoprothesen durch die Reevaluation anhand aktueller Standards definiert und nachvollzogen werden konnten, fehlt es hingegen an einheitlichen, national beziehungsweise international gültigen Definitionen von Versagensgründen. Daher konnte nur eine begrenzte Vergleichbarkeit mit anderen Studien und Registerdaten erzielt werden.

Des Weiteren lagen nicht in allen Fällen valide Primärimplantationsdaten vor, da die Mehrzahl der Patienten erst im Rahmen der ersten Revisionsoperation an das CMSC der Charité – Universitätsmedizin Berlin überwiesen wurden.

Auch können weitere Einflüsse, wie beispielsweise durch fortschreitende Entwicklungen im Bereich der Implantate und der Operationstechnik oder durch Patienten assoziierte Komorbiditäten, bei einem definierten Einschlusszeitraum von 10 Jahren nicht ausgeschlossen werden.

Unsere Studienergebnisse können ebenfalls durch das Einschlusskriterium „mindestens zwei Revisionsoperationen an einem Zentrum“ einem Bias unterliegen und somit die Resultate beeinflussen. Dies ist insbesondere bei dem Ergebnisvergleich mit den angemerkten Studien zu beachten, in welchen lediglich Primär- und Sekundärrevisionen betrachtet worden sind.

4.3 Ausblick

Um die aktuell steigende Rate der Revisionsoperationen zukünftig zu reduzieren, werden prospektive Studien mit größerer Teilnehmerzahl und eine intensive klinische Forschung, vor allem im Bereich periprothetischer Infektionen, benötigt. Umfangreiche Ergebnisse zu Mehrfachrevisionen werden von den Daten des 2010 eingeführten „Endoprothesenregister

Deutschland“ erwartet (185). Dieses bietet, verglichen mit klinischen Studien, sowohl hohe Fallzahlen, als auch die Möglichkeit eines zeitlich unlimitierten Follow-ups. Auch die umfangreiche Erfassung und Analyse patientenbezogener Einflussfaktoren ist durch Registerdaten möglich. Zudem lassen Registerdaten Rückschlüsse auf die verwendeten Prothesentypen und die Implantationsvolumina einzelner Kliniken zu und ermöglichen daher umfassendere Analysen als bestehende klinische Studien. In Schweden gelang durch die Registereinführung mittels intensiver Fall- und Fehleranalysen eine Halbierung der erforderlichen Wechseleingriffe (186 - 188). Aufgrund dieser erfreulichen Entwicklung ist davon auszugehen, dass aus dem deutschen Endoprothesenregister zukünftig ähnlich positive Ergebnisse zu ziehen sind.

Um die Vergleichbarkeit der Studien und Registerdaten im Allgemeinen zu optimieren, gilt es diagnostische und therapeutische Leitlinien sowie nationale beziehungsweise internationale Versagensgrunddefinitionen zu etablieren. Auch bei der Erfassung von Registerdaten kann bislang keine einheitliche Definition der Wechselindikationen vorausgesetzt werden, da diese auf der Deklaration des jeweiligen Operateurs beruht. Kritiker der Registerauswertung präferieren, aufgrund des einheitlichen Gebrauches klinikinterner Diagnose- und Therapievorgaben, unizentrische Studien. Diese bieten durch konforme Standards eine bessere Vergleichbarkeit der gewonnenen Daten.

4.4 Fazit

Die erbrachten Ergebnisse zeigen, dass der periprothetischen Infektion im Rahmen der Mehrfachrevisionen eine übergeordnete Rolle zukommt. Die hohe Anzahl an Infektionen gibt Hinweise darauf, dass sowohl in der Prävention und Diagnostik, als auch in der Therapie weiterhin großer Forschungsbedarf besteht. Hierzu zählen unter anderem eine höhere Sensitivität in prä- und intraoperativen Testverfahren mit schnell verfügbaren, validen Ergebnissen, um auch in mutmaßlich aseptischen Fällen einen Infektionsausschluss zu gewährleisten. Des Weiteren erfordert die hohe Rate an perioperativen Erregerbesiedlungen sowie periprothetischer Infektionen in Folge revisionen weitere Optimierungen in der Infektprävention und -therapie.

Um das postoperative Outcome im Allgemeinen zu verbessern, sollten patientenbezogene Risikofaktoren, wie eine reduzierte Knochenqualität, Komorbiditäten, Mangelernährung oder Übergewicht präoperativ analysiert und durch ergänzende therapeutische Maßnahmen reduziert werden.

Aufgrund von steigenden Revisionszahlen werden großangelegte, prospektive Multicenter-Studien benötigt, um valide Forschungsergebnisse zu erzielen. Zudem lässt sich auf umfassende

Ergebnisse aus den bereits etablierten Endoprothesenregistern hoffen, die zukünftig dazu beitragen können, Mehrfachrevisionen zu reduzieren.

5 Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk “S2k-Leitlinie Gonarthrose” [Internet]. 18AD [cited 2020 Apr]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-0041_S2k_Gonarthrose_2018-01_1-verlaengert.pdf
2. DESTATIS Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt - Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (5) [Internet]. 2020 [cited 20AD Jan 29]. pp. 1–2. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>
3. Kim H-A, Kim S, Seo YI, Choi H, Seong S-C, Song YW, Hunter D, Zhang Y. The epidemiology of total knee replacement in South Korea: National registry data. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2008 Feb 1;47:88–91.
4. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *JBJS*. 2007 Apr;89(4):780–5.
5. Julin J, Jämsen E, Puolakka T, Konttinen YT, Moilanen T. Younger age increases the risk of early prosthesis failure following primary total knee replacement for osteoarthritis. *Acta Orthop*. 2010 Jun 30;81(4):413–9.
6. Koskinen E, Eskelinen A, Paavolainen P, Pulkkinen P, Remes V. Comparison of survival and cost-effectiveness between unicondylar arthroplasty and total knee arthroplasty in patients with primary osteoarthritis: A follow-up study of 50,493 knee replacements from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop*. 2009 Jul 8;79(4):499–507.
7. Weinstein AM, Rome BN, Reichmann WM, Collins JE, Burbine SA, Thornhill TS, Wright J, Katz JN, Losina E. Estimating the Burden of Total Knee Replacement in the United States. *JBJS*. 2013 Mar;95(5):385–92.
8. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, Schleck CD, Melton LJ, Kurland RL, Berry D. A Population-Based Study of Trends in the Use of Total Hip and Total Knee Arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(10):898–904.
9. Grimberg A, Direktor VJW, Melsheimer O, Steinbrück A. Jahresbericht 2019. 2019 ed. Endoprothesenregister Deutschland ERPD. 2020 Jan pp. 1–66.
10. Thiele K, Fussi J, Perka C, Pfitzner T. The Berlin diagnostic algorithm for painful knee TKA. *Der Orthopade*. 2015 Dec 17;45(1):38–46.
11. Khan M, Osman K, Green G, Haddad F. The epidemiology of failure in total knee arthroplasty: avoiding your next revision. *Bone Joint J*. 2016 Jan 1;98-B:105–12.

12. Renz N, Perka C, Trampuz A. Management of periprosthetic infections of the knee. *Orthopade*. 2016 Jan 1;45(1):65–71.
13. Rasouli MR, Harandi AA, Adeli B, Purtill JJ, Parvizi J. Revision total knee arthroplasty: infection should be ruled out in all cases. *Journal of Arthroplasty*. 2012 Jun;27(6):1239–43.e1–2.
14. Halder AM, Köhler S. Indikation, Untersuchungen, Aufklärung und Planung der Knieendoprothese. Wirtz DC, editor. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. 24 p.
15. Ritter MA, Eizember LE, Fechtman RW, Keating EM, Faris PM. Revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. Elsevier; 1991 Dec;6(4):351–6.
16. AOA. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJR) [Internet]. Adelaide. Adelaide; 2010 pp. 1–179. Available from: <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/42844/Annual+Report+2010>
17. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection: The Incidence, Timing, and Predisposing Factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008 Apr 18;466(7):1710–5.
18. Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE. Clinical and Economic Burden of Revision Knee Arthroplasty. *Clin Med Insights, Arthritis, Musculoskelet Disord*. 2012 Oct 18;5:CMAMD.S10859–6.
19. Ochsner P, Borens O, Bodler P, Swiss Orthopaedics, Swiss Society for Infectious Diseases. Infections of the musculoskeletal system - basic principles, prevention, diagnosis and treatment. 1st ed. Swiss Orthopaedics; 2014.
20. PRO-IMPLANT Foundation. Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischer Infektionen. 2017 Oct 1;7.
21. Parvizi J, Gehrke T, Chen A. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013 Nov 1;95-B:1450–2.
22. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson W. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *CLIN INFECT DIS*. 2013 Jan;56(1):e1–e25.
23. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *JBJS*. 2018 May;100(9):742–50.
24. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. Periprosthetic infection after hip arthroplasty. *Orthopade*. 2014 Jan 12;43(1):70–8.
25. Friberg S, Ardnor B, Lundholm R, Friberg B. The addition of a mobile ultra-clean exponential laminar airflow screen to conventional operating room ventilation reduces bacterial contamination to operating box levels. *Journal of Hospital Infection*. 2003 Oct;55(2):92–7.

26. Scaltriti S, Cencetti S, Rovesti S, Marchesi I, Bargellini A, Borella P. Risk factors for particulate and microbial contamination of air in operating theatres. *The Journal of hospital infection*. 2007 Aug 1;66:320–6.
27. Renz N, Trampuz A. Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthop Rheuma. Springer Medizin*; 2015;18(6):20–8.
28. Wagner C, Hänsch GM. Pathophysiology of implant-associated infections. *Orthopade*. 2015 Nov 10;44(12):967–73.
29. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005.
30. Lewis K. Riddle of Biofilm Resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Apr 1;45(4):999–1007.
31. Portillo M, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorlí L, Horcajada J, Puig L. Advantages Of Sonication Fluid Culture For The Diagnosis Of Prosthetic Joint Infection. *Journal of Infection*. 2014 Jul;69.
32. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk “S1-Leitlinie Bakterielle Gelenkinfektionen” [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-0101_S1_Bakterielle_Gelenkinfektionen_2014-06-abgelaufen.pdf
33. Scharf HP, Schulze A. Knee arthroplasty revision. *Chirurg*. 2010 Feb 27;81(4):293–8.
34. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation. *Der Orthopade. Springer Berlin Heidelberg*; 2015 Dec;44(12):942–5.
35. Fehring TK, Odum S, Griffin WL, Mason JB, Nadaud M. Early Failures in Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Nov 1;392:315.
36. Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, Shastri S, Jacoby SM. Why Are Total Knee Arthroplasties Failing Today? *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Nov 1;404:7.
37. Mulhall KJ, Ghomrawi HM, Scully S, Callaghan JJ, Saleh KJ. Current Etiologies and Modes of Failure in Total Knee Arthroplasty Revision. *Clin Orthop Relat Res*. 2006 May;446:45–50.
38. Mortazavi SMJ, Molligan J, Austin MS, Purtill JJ, Hozack WJ, Parvizi J. Failure following revision total knee arthroplasty: infection is the major cause. *Int Orthop*. 2010 Oct 21;35(8):1157–64.
39. Thiele K, Perka C, Matziolis G, Mayr HO, Sostheim M, Hube R. Current failure mechanisms after knee arthroplasty have changed: polyethylene wear is less common in revision surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 May 6;97(9):715–20.
40. Jerosch J. Postoperative Komplikationen. 2nd ed. Jerosch J, Heisel J, Tibesku CO, editors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. 87 p.

41. Stambough JB, Edwards PK, Mannen EM, Barnes CL, Mears SC. Flexion Instability After Total Knee Arthroplasty. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2019 Sep;27(17):642–51.
42. Yercan HS, Ait Si Selmi T, Sugun TS, Neyret P. Tibiofemoral instability in primary total knee replacement: A review. *The Knee*. 2005 Oct;12(5):336–40.
43. Pietsch M, Hofmann S. From tibiofemoral instability to dislocation in total knee arthroplasty. *Orthopade*. 2007 Sep 19;36(10):917–27.
44. Kilgus S, Karczewski D, Passkönig C, Winkler T, Akgün D, Perka C, Müller M. Failure analysis of infection persistence after septic revision surgery: a checklist algorithm for risk factors in knee and hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Apr 15;156(04):407–9.
45. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, Ascherl R, Matziolis G, Hassenpflug J, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Schuh C, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Perino G, Zustin J, Berger I, Rüter W, Poremba C, Gehrke T. Erweiterte Konsensusklassifikation. *Z Rheumatol*. Springer-Verlag; 2013;72(4):383–92.
46. Flören M, Reichel H. *Implantate*. Wirtz DC, editor. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. 15 p.
47. Lambert B, Neut D, van der Veen H, Bulstra S. Effects of vitamin E incorporation in polyethylene on oxidative degradation, wear rates, immune response, and infections in total joint arthroplasty: a review of the current literature. *Int Orthop*. 43.
48. Ibrahim M, Khan M, Nizam I, Haddad F. Peri-operative interventions producing better functional outcomes and enhanced recovery following total hip and knee arthroplasty: An evidence-based review. *BMC medicine*. 2013 Feb 13;11:37.
49. Buckup K, Buckup J. *Klinische Tests an Knochen, Gelenken und Muskeln*. 5 ed. *Klinische Tests an Knochen, Gelenken und Muskeln*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012. (Untersuchungen - Zeichen - Phänomene).
50. Pietsch M, Hofmann S. Early revision for isolated internal malrotation of the femoral component in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 Aug 10;20(6):1057–63.
51. Vince KG, Abdeen A, Sugimori T. The Unstable Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006 Jun;21(4):44–9.
52. Nicoll D, Rowley DI. Internal rotational error of the tibial component is a major cause of pain after total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Sep;92-B(9):1238–44.
53. Bhattee G, Moonot P, Govindaswamy R, Pope A, Fiddian N, Harvey A. Does malrotation of components correlate with patient dissatisfaction following secondary patellar resurfacing? *The Knee*. 2014 Jan;21(1):247–51.

54. Sternheim A, Lochab J, Drexler M, Kuzyk P, Safir O, Gross A, Backstein D. The benefit of revision knee arthroplasty for component malrotation after primary total knee replacement. *Int Orthop*. 2012 Oct 16;36(12):2473–8.
55. Gruner A, Hockertz T, Reilmann H. Die periprothetische Fraktur. *Unfallchirurg*. 2004 Jan 1;107(1):35–49.
56. Pietsch M, Hofmann S. Intra- und postoperative Komplikationen. In: Wirtz DC, editor. *AE-Manual der Endoprothetik*. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2011. pp. 195–211.
57. Chougule S, Stefanakis G, Stefan S, Rudra S, Tselentakis G. Effects of fat pad excision on length of the patellar tendon after total knee replacement. *Journal of Orthopaedics*. 2015 Jun;12.
58. Waldt S, Eiber M, Wörtler K. Messverfahren und Klassifikationen in der muskuloskelettalen Radiologie [Internet]. Vol. 2. Auflage. Thieme; 1 p. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/pdf/10.1055/b-0037-144234.pdf>
59. Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, Tokarski AT, Parvizi J. Why Are Total Knee Arthroplasties Failing Today—Has Anything Changed After 10 Years? *J Arthroplasty*. 2014 Sep;29(9):1774–8.
60. Gollwitzer H, Burgkart R, Diehl P, Gradinger R, Bühren V. Therapy of arthrofibrosis after total knee arthroplasty. *Orthopade*. 2006 Feb;35(2):143–52.
61. Magit D, Wolff A, Sutton K, Medvecky MJ. Arthrofibrosis of the knee. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2007 Nov;15(11):682–94.
62. Egidy C, Behrend H. Insuffizienz des Streckapparates nach Knie totalprothese. *Leading Opinions Orthopädie & Rheumatologie*. 2017 Jan 1;:32–5.
63. Abdel MP, Fuchs M, Roth von P. Management of extensor mechanism injuries following total knee arthroplasty. *Orthopade*. 2015 Nov 23;45(1):47–53.
64. Hofmann S, Seitlinger G, Djahani O, Pietsch M. The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011 Aug 6;19(9):1442–52.
65. Hagel A, Siekmann H, Delank K-S. Periprothetische Femoral Fracture. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2014;:1–7.
66. Mittlmeier T, Stöckle U, Perka C, Schaser K-D. Periprothetische fractures after total knee joint arthroplasty. *Unfallchirurg*. 2005 Jun;108(6):481–96.
67. Pressmar J, Macholz F, Merkert W, Gebhard F, Liener UC. Results and complications in the treatment of periprothetische femur fractures with a locked plate system. *Unfallchirurg*. 2009 Jul 24;113(3):195–202.

68. Herrera DA, Kregor PJ, Cole PA, Levy BA, Jönsson A, Zlowodzki M. Treatment of acute distal femur fractures above a total knee arthroplasty: Systematic review of 415 cases (1981–2006). *Acta Orthop*. 2009 Jul 8;79(1):22–7.
69. Erhardt JB, Kuster MS. Periprosthetic fractures of the knee joint. *Orthopade*. 2009 Dec 23;39(1):97–108.
70. Parvizi J, Valle Della CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2010 Dec;18(12):771–2.
71. Parvizi J. International consensus on periprosthetic joint infection: what was discussed and decided? *Am J Orthop*. 2013 Dec;42(12):542–3.
72. Jauregui J, Desai S, Hodges V, Hariharan A, Newman J, Adib F, Maheshwari AV. Outcomes of Revision Joint Arthroplasty Due to Metal Allergy and Hypersensitivity: A Systematic Review. *Surg Technol Int*. 2018 Jul;33.
73. Wylde V, Trela-Larsen L, Whitehouse MR, Blom AW. Preoperative psychosocial risk factors for poor outcomes at 1 and 5 years after total knee replacement. *Acta Orthop*. Taylor & Francis; 2017 Oct 1;88(5):530–6.
74. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ, Kluger M. Predictors of persistent pain after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. The Author(s); 2015 Mar 12;114(4):551–61.
75. Momoli A, Giarretta S, Modena M, Micheloni GM. The painful knee after total knee arthroplasty: evaluation and management. *Acta Biomed*. Mattioli 1885; 2017 Jun 7;88(2S):60–7.
76. Gravius S, Pagenstert G, Wirtz DC. Septische Knieendoprothesenlockerung. Wirtz DC, editor. Springer Verlag; 2011. 27 p.
77. Röhner E, Pfitzner T, Preininger B, Zippelius T, Perka C. Temporary arthrodesis using fixator rods in two-stage revision of septic knee prosthesis with severe bone and tissue defects. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014 Sep 24;24(1):84–8.
78. Park SJ, Song E-K, Seon JK, Yoon TR, Park G-H. Comparison of static and mobile antibiotic-impregnated cement spacers for the treatment of infected total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2009 Nov 21;34(8):1181–6.
79. Winkler T, Stuhler MGW, Lieb E, Müller M, Roth von P, Preininger B, Trampuz A, Perka CF. Outcome of short versus long interval in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Mar;139(3):295–303.
80. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, McLardy-Smith P, Gundle R, Byren I. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Mar;65(3):569–75.

81. Morawietz L, Krenn V. The spectrum of histomorphological findings related to joint endoprosthetics. *Pathologe*. 2014 Sep 19;35(S2):218–24.
82. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*. 2008 Jul 21;3(1):18–9.
83. Tohtz SW, Müller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. *Clin Orthop Relat Res*. Springer-Verlag; 2010 Mar 1;468(3):762–8.
84. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop*. 2013 Mar 24;37(5):931–6.
85. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wust J, Trampuz A. Improved Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection by Multiplex PCR of Sonication Fluid from Removed Implants. *J Clin Microbiol*. 2010 Mar 30;48(4):1208–14.
86. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014 Apr 2;27(2):302–45.
87. Everts RJ, Chambers ST, Murdoch DR, Rothwell AG, McKie J. Successful antimicrobial therapy and implant retention for streptococcal infection of prosthetic joints. *ANZ J Surg*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004 Apr;74(4):210–4.
88. Sendi P, Christensson B, Uçkay I, Trampuz A, Achermann Y, Boggian K, Svensson D, Widerström, Zimmerli W, GBS PJI study group. Group B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. *Journal of Hospital Infection*. 2011 Sep;79(1):64–9.
89. Peel TN, Cheng AC, Choong PFM, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *Journal of Hospital Infection*. 2012 Dec;82(4):248–53.
90. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, Falgueras L, Palomino J, Benito N, del Toro MD, Pigrau C, Ariza J. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011 Nov;17(11):1632–7.
91. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct;49(7):1036–43.
92. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clin Orthop Relat Res*. Springer-Verlag; 2008 Jun 1;466(6):1397–404.
93. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic

- prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 May;56(5):2386–91.
94. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *Journal of Arthroplasty.* 2011 Sep;26(6 Suppl):104–8.
95. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, Bozic K, Della Valle C, Pulido L, Barrack R. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience. *JBJS.* 2009 Nov;91 Suppl 6:142–9.
96. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* 2009 Nov;91(11):1431–7.
97. Mahmud T, Lyons MC, Naudie DD, Macdonald SJ, McCalden RW. Assessing the gold standard: a review of 253 two-stage revisions for infected TKA. *Clin Orthop Relat Res.* Springer-Verlag; 2012 Oct 1;470(10):2730–6.
98. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Aug;468(8):2039–45.
99. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez-Urena EO, Mandrekar JN, Osmon DR, E Lough L, Pritt BS, Steckelberg JM, Patel R. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2013 Jul;51(7):2280–7.
100. Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, Wengenack NL, Osmon DR, Razonable RR. Prosthetic Joint Infection Due to Rapidly Growing Mycobacteria: Report of 8 Cases and Review of the Literature. *CLIN INFECT DIS.* 2007 Sep 15;45(6):687–94.
101. Trampuz A, Quaintance K. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *New England Journal of Medicine.* 2007 Jan 1;357:1–10.
102. AOA. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR). <https://aoanjrrsahmricomdocumentsHipCKneeShoulderArthroplasty> [Internet]. Adelaide; 2018;:1–444. Available from: <https://aoanjrr.sahmri.com/documents/10180/576950/2018%20Annual%20Report%20ERRATUM%20%231>
103. Carr AJ, Robertsson O, Graves S, Price AJ, Arden NK, Judge A, Beard DJ. Knee replacement. *The Lancet.* Elsevier; 2012 Apr;379(9823):1331–40.
104. Robertsson O. Knee arthroplasty registers. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Jan;89(1):1–4.
105. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i–xii–1–253.
106. Swedish Knee Arthroplasty Register. Swedish Knee Arthroplasty Register Annual Report 2014 [Internet]. Lund: Lund University Department of Clinical Sciences,

- Orthopedics Skane University Hospital; 2014. Available from: http://www.myknee.se/pdf/SKAR2014_Eng_1.1.pdf
107. Garellick G. The New Zealand Joint Registry [Internet]. 2014. Available from: <https://nzoa.org.nz/system/files/NZJR2014Report.pdf>
108. Borroff M, Green M, Gregg P, MacGregor A, Porter M, Tucker K, Wishart N, Esler C, Howard PW, John A, Porteous M, Goldberg Obe A, Palan J, Beaumont R, Thornton J, Young E, McCormack V, Mistry A, Newell C, Pickford M, Royall M, Swanson M, Shlomo YB, Blom A, Clark EM, Dieppe P, Hunt L, King G, Smith M, Tobias JH. 11th Annual Report 2014 [Internet]. Board TNE, editor. 2015. Available from: https://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/portals/0/documents/england/reports/11th_annual_report/njr%2011th%20annual%20report%202014.pdf
109. Suarez J, Griffin W, Springer B, Fehring T, Mason JB, Odum S. Why Do Revision Knee Arthroplasties Fail? *J Arthroplasty*. 2008 Sep;23(6):99–103.
110. Liang H, Bae JK, Park CH, Kim KI, Bae DK, Song SJ. Comparison of mode of failure between primary and revision total knee arthroplasties. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2018 Apr;104(2):171–6.
111. Rand JA, Fitzgerald RH. Diagnosis and management of the infected total knee arthroplasty. *The Orthopedic clinics of North America*. 1989 Apr;20(2):201–10.
112. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1984 Jan;(182):117–26.
113. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 1999;48:111–22.
114. Nickinson RSJ, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. The microbiology of the infected knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2010 Apr;34(4):505–10.
115. Lohmann CH, Krüger AP. Diagnostik und therapeutisches Vorgehen beim Knieprotheseninfekt. Trieb K, Heller KD, Wirtz DC, editors. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. 20 p.
116. Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Valle Della CJ, Parvizi J. Recurrent Periprosthetic Joint Infection: Persistent or New Infection? *Journal of Arthroplasty*. 2013;28(9):1486–9.
117. Yermak K, Karbysheva S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Performance of synovial fluid D-lactate for the diagnosis of periprosthetic joint infection: A prospective observational study. *J Infect*. 2019 Aug;79(2):123–9.
118. Fuchs M, Geissler S, Mikutta J, Trampuz A, Duda G, Perka C, Sass A. Die Bedeutung von löslichem PECAM-1 in der Diagnostik der periprosthetischen Knie-TEP Infektion [Internet]. German Congress of Orthopaedics Traumatology DKOU, editor. 2019 [cited 2020 Jun 6]. Available from: <https://www.egms.de/static/en/meetings/dkou2019/19dkou065.shtml>

119. Janz V, Schoon J, Morgenstern C, Preininger B, Reinke S, Duda G, Breitbart A, Perka CF, Geissler S. Rapid detection of periprosthetic joint infection using a combination of 16s rDNA polymerase chain reaction and lateral flow immunoassay: A Pilot Study. *Bone Joint Res.* 2018 Jan;7(1):12–9.
120. Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Feb;90(2):115–9.
121. Sheth NP, Bonadio MB, Demange MK. Bone Loss in Revision Total Knee Arthroplasty: Evaluation and Management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons.* 2017 May;25(5):348–57.
122. Sculco PK, Abdel MP, Hanssen AD, Lewallen DG. The management of bone loss in revision total knee arthroplasty: rebuild, reinforce, and augment. *Bone Joint J.* 2016 Jan;98-B(1 Suppl A):120–4.
123. Song SJ, Detch RC, Maloney WJ, Goodman SB, Huddleston JI. Causes of Instability After Total Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty.* 2014;29(2):360–4.
124. Moilanen T, Pajam ki J, Sheng P, Lehto M, Kataja M, Halonen P. Patient outcome following revision total knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Orthop.* 2004 Apr 1;28(2):78–81.
125. Haasper C, Kendoff D, Gebauer M, Gehrke T, Klauser W. Revision of Unconstrained Total Knee Arthroplasty - A Technical Analysis. *Z Orthop Unfall.* 2012 Jun 1;150:290–5.
126. Yamamoto K, Tateiwa T, Takahashi Y. Vitamin E-stabilized highly crosslinked polyethylenes: The role and effectiveness in total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Science.* 2017 May;22(3):384–90.
127. Hartley R, Barton-Hanson N, Finley R, Parkinson RW. Early patient outcomes after primary and revision total knee arthroplasty. A prospective study. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 2002;84 7:994–9.
128. Dumith SC, Hallal PC, Reis RS, Kohl HW III. Worldwide prevalence of physical inactivity and its association with human development index in 76 countries. *Preventive Medicine.* 2011 Jul;53(1-2):24–8.
129. Lavernia CJ, Sierra RJ, Hungerford DS, Krackow K. Activity level and wear in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2001 Jun;16(4):446–53.
130. Mittelmeier W, Souffrant R, Kluess D, Bergschmidt P, Bader R. Biomechanik des endoprothetisch versorgten Kniegelenks. Wirtz DC, editor. Heidelberg: Springer Verlag; 2011. 12 p.
131. Hassenpflug J. Gekoppelte Knieendoprothesen. *Orthopade.* 2003;32(6):484–9.
132. Le DH, Goodman SB, Maloney WJ, Huddleston JI. Current modes of failure in TKA: infection, instability, and stiffness predominate. *Clin Orthop Relat Res.* Springer US; 2014 Jul 1;472(7):2197–200.

133. Lakstein D, Zarrabian M, Kosashvili Y, Safir O, Gross AE, Backstein D. Revision Total Knee Arthroplasty for Component Malrotation is Highly Beneficial. *J Arthroplasty*. 2010 Oct;25(7):1047–52.
134. Roth von P, Perka C. AE-Sessions beim Sektionentag DKOU, I. Moderne Verfahren in der Hüftendoprothetik - ist das Risiko gerechtfertigt? II. OP-Techniken Knie. DGOU Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie, Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik. 2014.
135. Goldberg VM, Figgie MP, Figgie HE3, Sobel M. The results of revision total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1988 Jan;(226):86–92.
136. Sheng P-Y, Konttinen L, Lehto M, Ogino D, Jämsen E, Nevalainen J, Pajamäki J, Halonen P, Konttinen YT. Revision total knee arthroplasty: 1990 through 2002. A review of the Finnish arthroplasty registry. *JBJS*. 2006 Jul;88(7):1425–30.
137. Sierra RJ, Cooney WP4, Pagnano MW, Trousdale RT, Rand JA. Reoperations after 3200 revision TKAs: rates, etiology, and lessons learned. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Aug;(425):200–6.
138. Weir DJ, Moran CG, Pinder IM. Kinematic condylar total knee arthroplasty. 14-year survivorship analysis of 208 consecutive cases. *J Bone Joint Surg Br*. 1996 Nov;78(6):907–11.
139. Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2001 Oct;72(5):503–13.
140. Stambough JB, Clohisy JC, Barrack RL, Nunley RM, Keeney JA. Increased risk of failure following revision total knee replacement in patients aged 55 years and younger. *Bone Joint J*. 2014 Dec;96-B(12):1657–62.
141. Petis SM, Perry KI, Mabry TM, Hanssen AD, Berry DJ, Abdel MP. Two-Stage Exchange Protocol for Periprosthetic Joint Infection Following Total Knee Arthroplasty in 245 Knees without Prior Treatment for Infection. *JBJS*. 2019 Feb;101(3):239–49.
142. Kapadia B, Berg R, Daley J, Fritz J, Bhave A, Mont M. Periprosthetic joint infection. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2016 Jan 23;387(10016):386–94.
143. The Kleos Korea Research Group, Koh IJ, Cho W-S, Choi NY, Kim TK. Causes, Risk Factors, and Trends in Failures After TKA in Korea Over the Past 5 Years: A Multicenter Study. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Aug 28;472(1):316–26.
144. AOA. Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR) [Internet]. Adelaide; 2014 pp. 1–223. Available from: <https://aoanjrr.sahmri.com/annual-reports-2014>
145. Culliford DJ, Maskell J, Beard DJ, Murray DW, Price AJ, Arden NK. Temporal trends in hip and knee replacement in the United Kingdom: 1991 to 2006. *J Bone Joint Surg Br*. 2010 Jan;92(1):130–5.

146. Demontiero O, Vidal C, Duque G. Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. SAGE Publications; 2012 Apr 1;4(2):61–76.
147. Stihsen C, Springer B, Nemecek E, Olischar B, Kaider A, Windhager R, Kubista B. Cementless Total Hip Arthroplasty in Octogenarians. *J Arthroplasty*. 2017 Jun;32(6):1923–9.
148. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany—the BoneEVA Study. *Osteoporos Int*. 2006 Sep 19;18(1):77–84.
149. Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res*. 2017 May;9(5):382–7.
150. Guangzong J, Lixin K, Hongbin W, Jian Z. The influence of bisphosphonate on bone mineral density after total knee arthroplasty: A Randomised Controlled Trial. *International Journal of Surgery Open*. Elsevier Ltd; 2017;7:17–21.
151. Namba RS, Inacio MCS, Cheetham TC, Dell RM, Paxton EW, Khatod MX. Lower Total Knee Arthroplasty Revision Risk Associated With Bisphosphonate Use, Even in Patients With Normal Bone Density. *J Arthroplasty*. 2016 Feb;31(2):537–41.
152. Boyce L, Prasad A, Barrett M, Dawson-Bowling S, Millington S, Hanna SA, Achan P. The outcomes of total knee arthroplasty in morbidly obese patients: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Feb 16;139(4):553–60.
153. Garellick G, Kärrholm J, Rogmark C, Herberts P. Swedish Knee Arthroplasty Register Annual Report 2010 [Internet]. 2010 [cited 2020 Jun 4]. Available from: https://www.myknee.se/pdf/114_SKAR2010_Eng1.0.pdf
154. Statista. Anteil der Raucher in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren 2000 bis 2025 [Internet]. [cited 2020 Jun 11]. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/596512/umfrage/verbreitung-des-rauchens-in-deutschland-nach-geschlecht/>
155. Bloomfield K, Kraus L, Soyka M. Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen [Internet]. Institut RK, editor. Robert Koch Institut. 2008 [cited 2020 Apr]. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/alkoholkonsum.pdf?__blob=publicationFile
156. Schienkiewitz A, Mensink G, Kuhnert R, Lange C. Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
157. Sadr Azodi O, Bellocco R, Eriksson K, Adami J. The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Oct;88(10):1316–20.
158. Bradley KA, Rubinsky AD, Sun H, Bryson CL, Bishop MJ, Blough DK, Henderson WG, Maynard C, Hawn MT, Tonnesen H, Hughes G, Beste LA, Harris AHS, Hawkins

- EJ, Houston T, Kivlahan DR. Alcohol screening and risk of postoperative complications in male VA patients undergoing major non-cardiac surgery. *J Gen Intern Med.* 2011 Feb;26(2):162–9.
159. Choong P, Dowsey M, Liew D. Obesity in total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery British volume.* 2009 Dec 1;91:1642; authorreply1642–3.
160. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *Journal of Arthroplasty.* 2009 Sep;24(6 Suppl):84–8.
161. Dowsey MM, Choong PFM. Obese Diabetic Patients are at Substantial Risk for Deep Infection after Primary TKA. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Oct 8;467(6):1577–81.
162. Ward DT, Metz LN, Horst PK, Kim HT, Kuo AC. Complications of Morbid Obesity in Total Joint Arthroplasty: Risk Stratification Based on BMI. *Journal of Arthroplasty.* 2015 Sep;30(9 Suppl):42–6.
163. Miric A, Lim M, Kahn B, Rozenhal T, Bombick D, Sculco TP. Perioperative morbidity following total knee arthroplasty among obese patients. *J Knee Surg.* 2002;15(2):77–83.
164. Font-Vizcarra L, Tornero E, Bori G, Bosch J, Mensa J, Soriano A. Relationship between intraoperative cultures during hip arthroplasty, obesity, and the risk of early prosthetic joint infection: a prospective study of 428 patients. *Int J Artif Organs.* 2011 Sep;34(9):870–5.
165. Kolterman OG, Olefsky JM, Kurahara C, Taylor K. A defect in cell-mediated immune function in insulin-resistant diabetic and obese subjects. *J Lab Clin Med.* 1980 Sep;96(3):535–43.
166. Kabon B, Nagele A, Reddy D, Eagon C, Fleshman JW, Sessler DI, Kurz A. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology.* 2004 Feb 1;100(2):274–80.
167. Wang JL, Gadinsky NE, Yeager AM, Lyman SL, Westrich GH. The increased utilization of operating room time in patients with increased BMI during primary total hip arthroplasty. *Journal of Arthroplasty.* 2013 Apr;28(4):680–3.
168. Meding JB, Klay M, Healy A, Ritter MA, Keating EM, Berend ME. The prescreening history and physical in elective total joint arthroplasty. *Journal of Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6 Suppl 2):21–3.
169. Meding JB, Reddleman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, Berend ME. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop Relat Res.* 2003 Nov;(416):208–16.
170. Marchant MHJ, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *JBJS.* 2009 Jul;91(7):1621–9.

171. Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio KM, Pyle A, Johnson SB, Meyer W, Lumpkins K, Scalea M. Early hyperglycemic control is important in critically injured trauma patients. *J Trauma*. 2007 Dec;63(6):1353–8–discussion1358–9.
172. Gardner ID. The effect of aging on susceptibility to infection. *Rev Infect Dis*. 1980 Sep;2(5):801–10.
173. Bozic KJ, Ward DT, Lau EC, Chan V, Wetters NG, Naziri Q, Odum S, Fehring TK, Mont MA, Gioe TJ, Della Valle CJ. Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection Following Primary Total Hip Arthroplasty: A Case Control Study. *Journal of Arthroplasty*. 2014;29(1):154–6.
174. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Burston B, Porter M, Blom AW. Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection after hip replacement: a prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2018 Sep;18(9):1004–14.
175. Wang Y, Chen Y. Increased Risk of Bacterial Infections among the Obese with Chronic Diseases. *J Nutr Health Aging*. 2015 May;19(5):595–600.
176. Vanlommel J, Luyckx JP, Labey L, Innocenti B, De Corte R, Bellemans J. Cementing the tibial component in total knee arthroplasty: which technique is the best? *Journal of Arthroplasty*. 2011 Apr;26(3):492–6.
177. Ries C, Heinichen M, Dietrich F, Jakubowitz E, Sobau C, Heisel C. Short-keeled cemented tibial components show an increased risk for aseptic loosening. *Clin Orthop Relat Res*. Springer-Verlag; 2013 Mar 1;471(3):1008–13.
178. Abdel MP, Bonadurer GF III, Jennings MT, Hanssen AD. Increased Aseptic Tibial Failures in Patients With a BMI ≥ 35 and Well-Aligned Total Knee Arthroplasties. *J Arthroplasty*. 2015 Dec;30(12):2181–4.
179. Parratte S, Ollivier M, Lunebourg A, Verdier N, Argenson J-N. Do Stemmed Tibial Components in Total Knee Arthroplasty Improve Outcomes in Patients With Obesity? *Clin Orthop Relat Res*. 2016 Mar 18;475(1):137–45.
180. Foran JRH, Mont MA, Rajadhyaksha AD, Jones LC, Etienne G, Hungerford DS. Total knee arthroplasty in obese patients: a comparison with a matched control group. *Journal of Arthroplasty*. 2004 Oct;19(7):817–24.
181. Mulhall KJ, Ghomrawi HM, Mihalko W, Cui Q, Saleh KJ. Adverse effects of increased body mass index and weight on survivorship of total knee arthroplasty and subsequent outcomes of revision TKA. *J Knee Surg*. 2007 Jul;20(3):199–204.
182. Vazquez-Vela Johnson G, Worland RL, Keenan J, Norambuena N. Patient demographics as a predictor of the ten-year survival rate in primary total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2003 Jan;85(1):52–6.
183. Foran JRH, Mont MA, Etienne G, Jones LC, Hungerford DS. The Outcome of Total Knee Arthroplasty in Obese Patients. *JBJS*. 2004 Aug 1;86(8):1609.

-
184. Keeney BJ, Austin DC, Jevsevar DS. Preoperative Weight Loss for Morbidly Obese Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty. *JBJS*. 2019 Aug;101(16):1440–50.
 185. Jansson V, Grimberg A, Melsheimer O, Perka C, Steinbrück A. Orthopaedic registries: the German experience. *EFORT Open Reviews*. 2019 Jun;4(6):401–8.
 186. Herberts P, Malchau H. How outcome studies have changed total hip arthroplasty practices in Sweden. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Nov;(344):44–60.
 187. Herberts P, Malchau H. Long-term registration has improved the quality of hip replacement: a review of the Swedish THR Register comparing 160,000 cases. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 2000 Apr;71(2):111–21.
 188. Maloney WJ. National Joint Replacement Registries: has the time come? *JBJS*. 2001 Oct;83(10):1582–5.

6 Anlage

6.1 Anführung der Originaldaten

6.1.1 Darstellung der individuellen Krankheitsverläufe unter Berücksichtigung der Versagensgründe

Anhand der nachfolgenden Baumdiagramme (vgl. Abbildung 17 und Abbildung 18) lassen sich die individuellen Patientenverläufe aller 63 untersuchten Patienten in Bezug auf die Anzahl der Wechseloperationen und den jeweiligen Versagensmechanismen nachvollziehen. Aus Gründen der Leserlichkeit wurde das Baumdiagramm in einen Teil A (n = 36) (vgl. Abbildung 17) und einen Teil B (n = 27) (vgl. Abbildung 18) untergliedert.

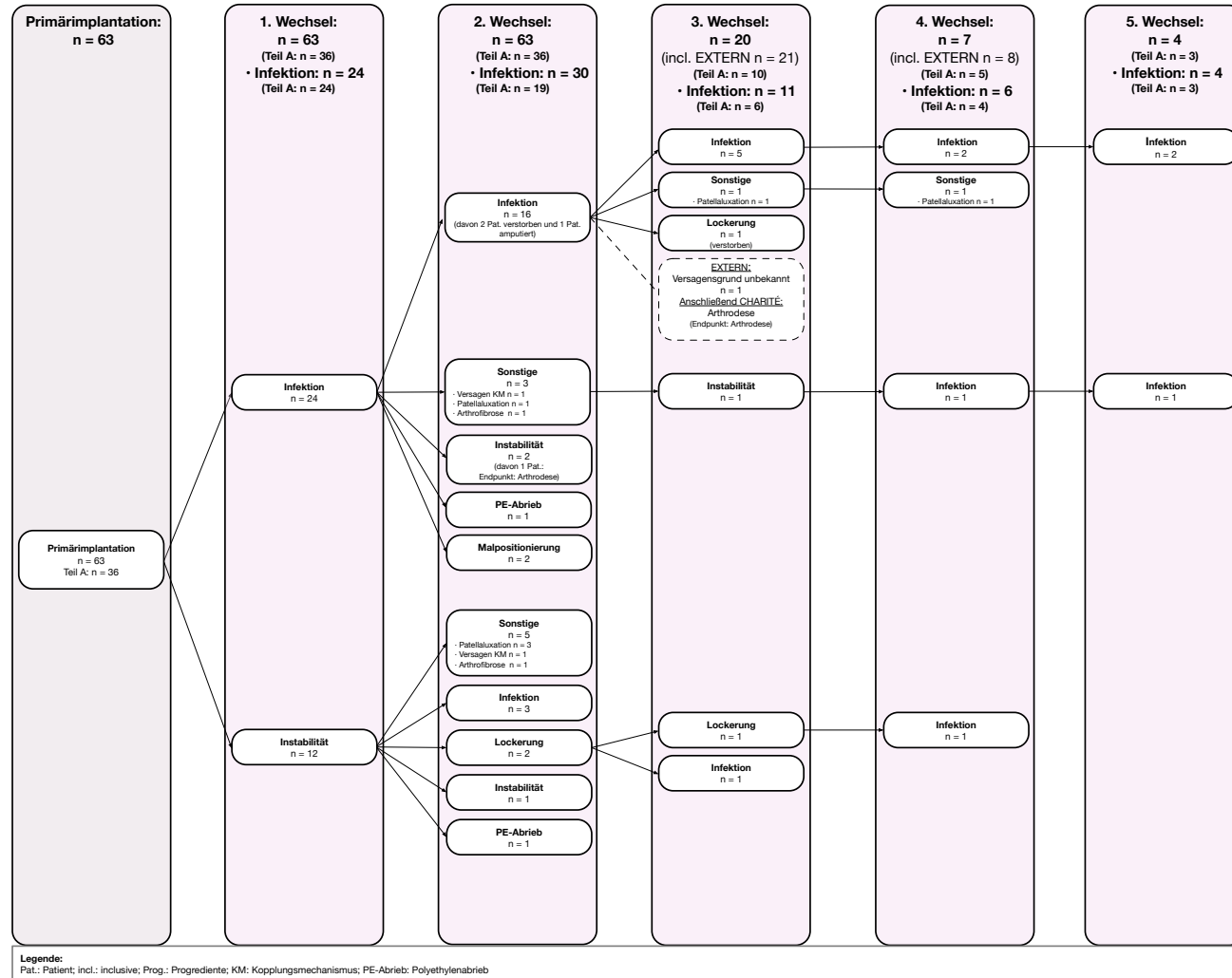


Abbildung 17: Baumdiagramm Wechselindikationen und -operationen der individuellen Patientenverläufe Teil A

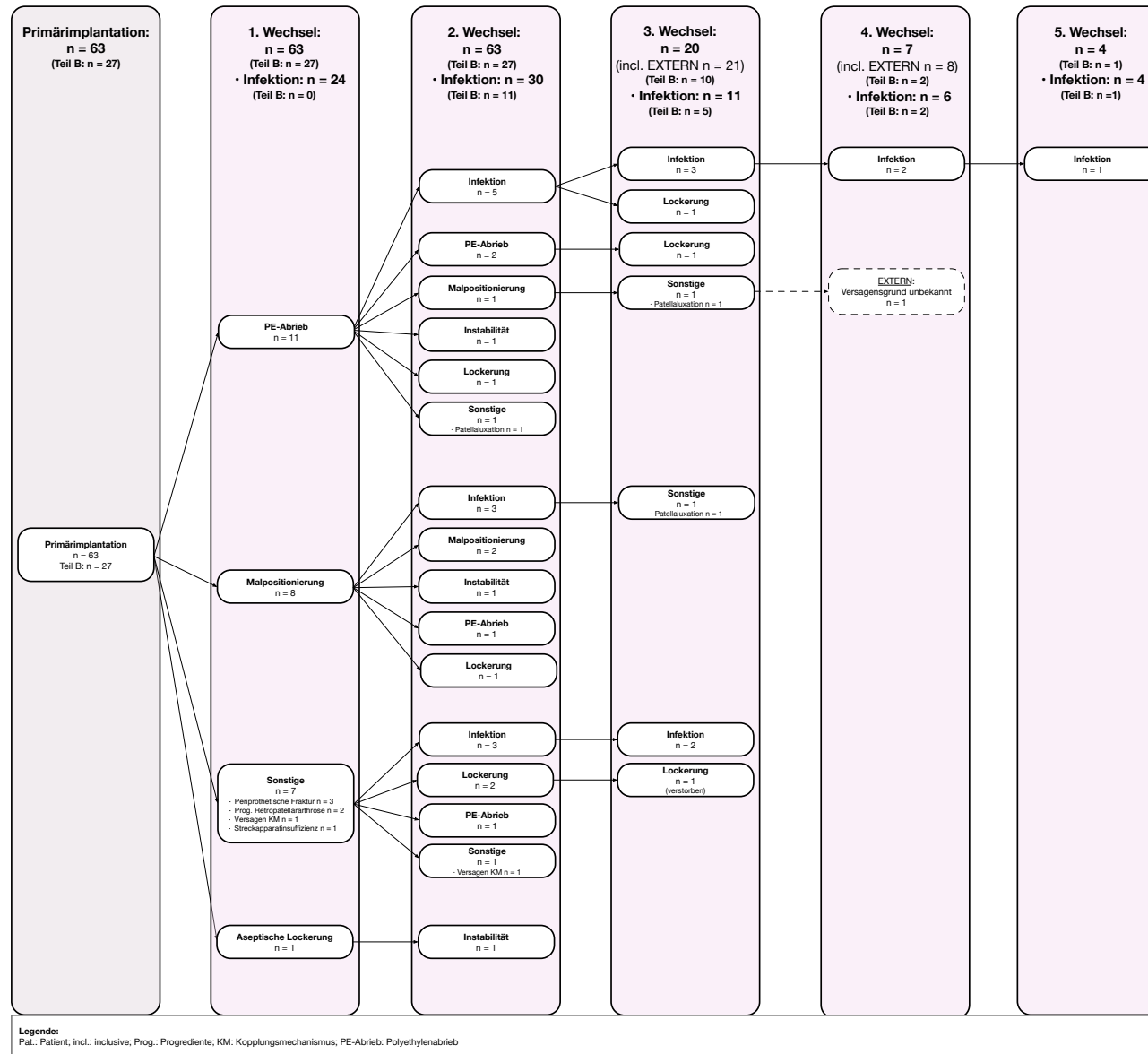


Abbildung 18: Baumdiagramm Wechselindikationen und -operationen der individuellen Patientenverläufe Teil B

6.1.2 Septische Primärrevisionen

Mit Hilfe des Baumdiagrammes (vgl. Anlage: Abbildung 19) lassen sich die Krankheitsverläufe der 24 Patienten, bei welchen die Diagnose einer periprothetischen Infektion zur Primärrevision führte, individuell nachvollziehen. Innerhalb des Baumdiagramms sind zudem die im weiteren Verlauf verzeichneten Wechselindikationen und deren zugehörige Therapiestrategien jedes Patienten dieser Kohorte ersichtlich.

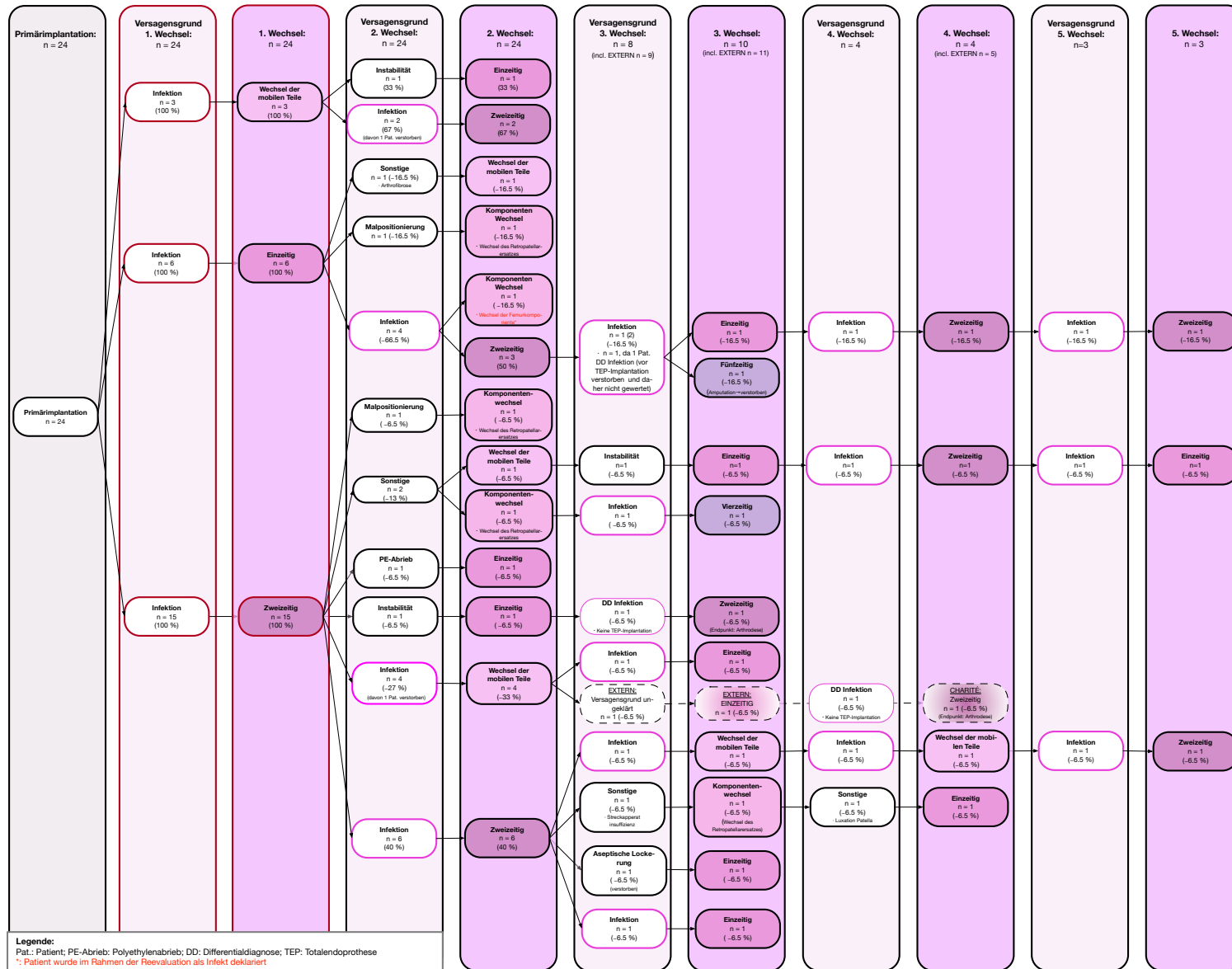


Abbildung 19: Baumdiagramm: Individualverläufe der Patienten, bei welchen die erste Wechseloperation aufgrund einer periprotetischen Infektion durchgeführt wurde, unter Darstellung der gewählten Therapiestrategien und deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sarah Erhart, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Analyse der Versagensmechanismen nach Mehrfachwechselln bei knieendoprothetischer Versorgung“ („Analysis of failure mechanisms after multiple revision procedures in knee arthroplasty“) 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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 _____

Sarah Raphaela Rachel Erhart

8 Lebenslauf

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

9 Danksagung

Danke an Herrn Prof. Dr. Robert Hube für die Überlassung dieses interessanten Themas und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Kathi Thiele für die Betreuung meiner Arbeit. Frau Thiele fand trotz ihrer engagierten Tätigkeit in Klinik, Forschung und Familie die Zeit, mich während des gesamten Zeitraums zu unterstützen.

Ebenso möchte ich mich bei Frau Dr. Stephanie Kirschbaum für die hilfreichen inhaltlichen und formellen Anregungen zu dieser Arbeit bedanken.

Vielen Dank an Frau Dr. Nora Renz für die Reevaluation septischer Revisionen sowie für die kompetente Beantwortung infektiologischer Fragen.

Bei Frau MPH Pimrapat Gebert möchte ich mich für ihre innovativen Ideen und geduldigen Hilfestellungen im Rahmen der statistischen Auswertung bedanken.

Liebe Frau Bestler, vielen lieben Dank für Ihr aufmerksames Lektorat und die kreativen Lösungsansätze. Sie sind und bleiben die beste Korrekturleserin die man sich wünschen kann.

Ich danke meinen Brüdern für den geschwisterlichen Ehrgeiz, der sich über die Jahre entwickelt hat. Was mit einem Spaß begann, nimmt fortschreitend Formen an.

Lieber Johannes, Danke für deine Geduld und deine Nachsicht in unserem Zusammenleben. Deinen Support und dein liebevolles Wesen weiß ich wirklich sehr zu schätzen.

Liebste Mama, ich danke dir von ganzem Herzen für die schönen Spaziergänge, deine unfassbare Geduld, unsere Gespräche, deine aufbauenden Worte, deine allumfassende Unterstützung und vor allem für die unfassbare Liebe die du mir seit Jahrzehnten schenkst. Danke, dass du immer für mich da bist.