

Aus dem Institut für Pathologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Histopathologisches Implantatregister: Ergebnisse von
4.000 Gelenkimplantat-Pathologien**

**Histopathologic Implant Register: Results of 4.000 cases of
endoprosthetic joint pathologies**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kevin Keidel

aus Püttlingen

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Nachweis hoch seltener periprothetischer maligner Neoplasien: Ergebnisse von 4000 Gelenkendoprothesen aus dem histopathologischen Implantatregister

Keidel, K., Thomsen, M., Dierkes, C., Haas, H., Arnold, I., Heller, K.D., Krenn, V.T., Liebisch, M., Otto, M., Gehrke, T., Krenn, V. Der Orthopäde, 2020, 49 (3), 248-254, Heidelberg, Springer Medizin.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	vi
Tabellenverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
Abstrakt	xiii
Abstract	xv
1 Einleitung	1
1.1 Gelenkendoprothetik in Deutschland	1
1.1.1 Gelenkerkrankungen und Indikation zum operativen Gelenkersatz	1
1.1.2 Definition, Stellenwert und Entwicklung der operativen Gelenkendoprothetik	2
1.1.3 Endoprothetische Standzeit und Revisionseingriffe	3
1.2 Endoprothesenregister	6
1.2.1 Medizinische Register	6
1.2.2 Endoprothesenregister im internationalen Vergleich	7
1.2.3 Endoprothesenregister Deutschland	7
1.2.4 Histopathologisches Implantatregister	9
2 Fragestellung der Arbeit	10
3 Material und Methoden	11
3.1 Einhaltung ethischer Richtlinien	11
3.2 Aufarbeitung der Gewebeproben	11
3.2.1 Makroskopische Begutachtung, Zuschnitt und Fixierung	11
3.2.2 Hämatoxylin & Eosin-Färbung	12
3.2.3 PAS (Periodic-Acid-Schiff)-Färbung	12
3.2.4 Berliner-Blau-Reaktion	13

3.2.5	Öl-Rot-Färbung.....	13
3.2.6	Immunhistochemie.....	13
3.3	Histopathologische Diagnostik.....	14
3.3.1	SLIM-Konsensus-Klassifikation und erweiterte SLIM-Konsensus-Klassifikation.....	15
3.3.2	Partikelalgorithmus.....	27
3.4	Modus der Datenerhebung.....	29
3.5	Statistische Methoden.....	29
4	Resultate	30
4.1	Gesamtkollektiv.....	30
4.1.1	Alter und Geschlecht.....	30
4.1.2	Klinische Angaben zum Endoprothesenversagen.....	31
4.1.3	Lokalisation der Gelenkendoprothesen.....	33
4.2	Verteilung gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation.....	34
4.3	Standzeiten der Gelenkendoprothesen.....	37
4.4	Mikrobiologische Befunde.....	39
4.4.1	Häufigkeit verschiedener Erregergruppen.....	39
4.4.2	Zusammensetzung des Erregerspektrums der Gruppe Staphylokokken.....	42
4.4.3	Zusammensetzung des Erregerspektrums der Gruppe Streptokokken.....	43
4.4.4	Zusammensetzung des Erregerspektrums der Gruppe Enterokokken.....	44
4.4.5	Gram-negative Erreger.....	45
4.4.6	Anaerobier.....	47
4.4.7	Pilze.....	48
4.4.8	Sonstige Erreger.....	49
4.5	Periprothetische Neoplasien.....	51
5	Diskussion	55
5.1	Häufigkeit verschiedener Ursachen für eine Gelenkendoprothesen-Dysfunktion.....	55

5.1.1	Die revidierte SLIM-Konsensus-Klassifikation.....	55
5.1.2	Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Subtypen.....	55
5.1.3	Klinische Daten zur Häufigkeit verschiedener Ursachen einer Gelenkendoprothesen-Dysfunktion.....	57
5.2	Zusammenhang zwischen Prothesenstandzeit und SLIM-Typ.....	59
5.3	Daten zu periprothetischen Gelenkinfektionen.....	60
5.4	Daten zu periprothetischen Neoplasien.....	64
6	Literaturverzeichnis.....	66
7	Anhang.....	77
7.1	Eidesstaatliche Versicherung.....	77
7.2	Anteilerklärung.....	78
7.3	Curriculum vitae.....	79
7.4	Publikationsliste.....	81
7.5	Danksagung.....	82
7.6	Bescheinigung Statistik.....	83

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen von Erstimplantationen und Revisionsoperationen von Endoprothesen des Hüftgelenkes [IQTIG, 2017a].....	5
Abbildung 2: Entwicklung der Fallzahlen von Erstimplantationen und Revisionsoperationen von Endoprothesen des Kniegelenkes [IQTIG, 2017b].....	6
Abbildung 3: Überblick über Aufbau und Organisation des EPRD [Hassenpflug und Liebs, 2014] Lizenzgenehmigung Springer-Verlag	8
Abbildung 4: Erweiterte SLIM-Konsensus-Klassifikation [Krenn et al., 2014a]; Lizenzgenehmigung Elsevier-Verlag.....	16
Abbildung 5: SLIM-Typ I mit Nachweis von ÖL-Rot-positiven Makrophagen (Darstellung von mikropartikulären PE-Abriebpartikeln), vereinzelt auch mehrkernige Zellen mit ÖL-Rot-Positivität	17
Abbildung 6: SLIM-Typ II mit Darstellung von CD15-positiven neutrophilen Granulozyten, teilweise in Mikroabszess-Anordnung, der Granulozyten-Fokus-Score beträgt im vorliegenden Bildausschnitt etwa 150, es handelt sich um eine bakterielle High-Grade Infektion.....	18
Abbildung 7: SLIM-Typ III mit Nachweis von makropartikulären und supramakropartikulären Polyethylenpartikeln (polarisations-optische Analyse). Gleichzeitig Nachweis von CD15-positiven neutrophilen Granulozyten, teilweise in Mikroabszess-Anordnung.....	20

Abbildung 8: SLIM-Typ IV mit der typischen Morphologie einer umschriebenen Fibrosierung bei kontinuierlich erhaltener Deckzellschicht, keine Abriebpartikeldepositionen, keine Granulozytenansammlungen	21
Abbildung 9: SLIM-Typ V mit der Darstellung von Fibroblasten mit spezifischer zytoplasmatischer Beta-Catenin Reaktivität, in der rechten unteren Bildhälfte ein Beta-Catenin positives Blutgefäß (Beta-Catenin positive Endothelien). Hohe Zellularität der Beta-Catenin positiven Fibroblasten	22
Abbildung 10: SLIM-Typ VI mit Darstellung von ausgedehnten Nekrosen und randständigen einzelnen Makrophagen und Lymphozyten, keine Granulozytenansammlungen, keine Abriebpartikeldepositionen	24
Abbildung 11: SLIM-Typ VII mit Nachweis einer periimplantären Osteomyelitis. Konfluente Granulozytenansammlungen in den Markräumen bei irregulärer Konturierung der Trabekel (granulozytäre Destruktion des Knochengewebes) mit Nachweis einer Markraumnekrose (rechtes unteres Bilddrittel), gemäß der HOES-Klassifikation ergeben sich Zeichen einer akuten Osteomyelitis	26
Abbildung 12: Partikelalgorithmus [modifiziert nach Krenn et al., 2014b; Perino et al., 2018]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag	28
Abbildung 13: Relative Häufigkeitsverteilung der verschiedenen SLIM-Typen [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag	36
Abbildung 14: Mittlere Prothesenstandzeiten der verschiedenen SLIM-Typen [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag	38
Abbildung 15: Relative Häufigkeitsverteilung verschiedener Erregerspezies im Kontext periprothetischer Gelenkinfektionen	41

Abbildung 16: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Staphylokokken verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	43
Abbildung 17: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Streptokokken verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	44
Abbildung 18: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Enterokokken verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	45
Abbildung 19: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Gram-negative Bakterien verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	46
Abbildung 20: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Anaerobier verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	48
Abbildung 21: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Pilze verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	49
Abbildung 22: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch sonstige Bakterien verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen.....	50
Abbildung 23: SLIM-Typ VIII. Immunhistochemischer Nachweis eines B-Zell-Lymphoms (Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS) mit dichtgelagerten CD20-positiven Blasten eines periimplantären B-Zell-Lymphoms.....	51
Abbildung 24: Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, PAS-Reaktion, Originalvergrößerung etwa 200-fach [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag.....	52

Abbildung 25: Kleinzelliges B-Zell-Lymphom, indirekte Immunhistochemie mit Positivität gegenüber CD23 [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag.....	53
Abbildung 26: ACL-1-negatives, anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag.....	54

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigkeit übermittelter klinischer Verdachtsdiagnosen.....	32
Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Prothesenstandorte.....	33
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung verschiedener SLIM-Typen.....	34
Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung nachgewiesener Erregerspezies bei periprothetischen Gelenkinfektionen.....	40
Tabelle 5: Erregerspektrum periprothetischer Gelenkinfektionen [Zimmerli et al., 2004; Del Pozo et al., 2009].....	63

Abkürzungsverzeichnis

AG 11	Arbeitsgemeinschaft für Implantatunverträglichkeit der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
ALTR	adverse local tissue reactions
ALVAL	aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion
ARMD	adverse reactions to metal debris
BÄK	Bundesärztekammer
BQS	Institut für Qualität und Patientensicherheit
BVMed	Bundesverband Medizintechnologie
CD	Cluster of Differentiation
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krankenhausgesellschaft
EPRD	Endoprothesenregister Deutschland
ESBL	Extended Spectrum Beta-Laktamase
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuß
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIR	Histopathologisches Implantatregister
HOES	Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score
HPF	High-Power-Field
ICD-10	International Classification of Diseases
ICD-O-3	International Classification of Diseases for Oncology
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
MoM	Metal-on-Metal
MRGN	Multiresistente Gram-negative Bakterien
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NOS	Not Otherwise Specified
PAS	Periodic-Acid-Shiff
PE	Polyethylen

SLIM	Synovial-like Interface Membrane
TEP	Totalendoprothese
vdek	Verband der Ersatzkassen
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

Abstrakt

Einleitung

Mit der Zielsetzung einer systematischen histopathologischen Analyse von Gelenkimplantat-Pathologien wurde im Jahr 2016 von der Arbeitsgemeinschaft für Implantatunverträglichkeit (AG 11) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) das Histopathologische Implantatregister (HIR) gegründet. Dabei erfolgt, basierend auf der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation, eine retrospektive Analyse der Implantat-Pathologien hinsichtlich einer nicht-infektiösen, infektiösen, funktionellen, immunologischen sowie neoplastisch-bedingten Genese.

Material und Methoden

Die vorliegende retrospektive Analyse untersucht 4.000 Fälle von Gelenkendoprothesenversagen. Die histologischen Präparate wurden im Rahmen von Revisionsoperationen gewonnen und dem MVZ-HZMD Trier von kooperierenden Kliniken zugesandt. Die Gewebeproben wurden im Folgenden gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation mit Hilfe lichtmikroskopischer und immunhistochemischer Methoden untersucht.

Ergebnisse

In 1.577 Fällen wurde ein SLIM-Typ I diagnostiziert (n=1.577; 39,4%), in 577 Fällen ein SLIM-Typ II (n=577, 14,4%), in 146 Fällen ein SLIM-Typ III (n=146; 3,7%), in 1.151 Fällen ein SLIM-Typ IV (n=1.151; 28,8%), in 361 Fällen ein SLIM-Typ V (n=361; 9%), in 143 Fällen ein SLIM-Typ VI (n=143; 3,6%), in 42 Fällen ein SLIM-Typ VII (n=42; 1%) und in 3 Fällen ein SLIM-Typ VIII (n=3; 0,075%).

Die Mehrheit der Fälle eines Gelenkendoprothesenversagens zeichnet sich durch eine nicht-infektiöse Genese aus, dabei sind die SLIM-Typen I (39,4%) und IV (28,8%) am häufigsten. Zudem konnten in 3 Fällen periprothetische Neoplasien (SLIM-Typ VIII) in Form maligner Lymphome diagnostiziert werden.

Schlussfolgerung

Die Daten des HIR liefern neue Erkenntnisse zur Häufigkeitsverteilung histopathologischer Diagnosen bei Gelenkimplantat-Pathologien, insbesondere zur Gelenkendoprothesen-assoziierten Arthrofibrose (SLIM-Typ V), zu advers-entzündlichen Reaktionsmustern (SLIM-Typ VI) und zu periprothetischen Neoplasien (SLIM-Typ VIII). Diese Befunde ergänzen bis dato etablierte Register wie das EPRD um eine histopathologische Dimension und können somit zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der Entwicklung dysfunktionaler Mechanismen nach operativem Gelenkersatz beitragen.

Abstract

Background

In 2016, the workgroup for implant-material-intolerance (AG11) of the German Society for Orthopedics and Orthopedic Surgery (DGOOC) created the histopathologic implant register (HIR) with the goal to enable a systematic histopathological analysis of periprosthetic joint replacement pathologies. Based on the revised SLIM-consensus-classification, a retrospective data analysis was initiated to differentiate between non-infectious, infectious, functional, immunological and neoplastic causes of endoprosthetic joint replacement failure.

Material and Methods

The present retrospective study analyses 4.000 cases of periprosthetic joint replacement failure. The histopathological samples were acquired by revision surgery and sent to the MVZ-HZMD-Trier by cooperating clinics. The tissue samples were evaluated according to the revised SLIM-consensus-classification by means of lightmicroscopic and immunohistochemical methods.

Results

SLIM-type I was diagnosed in 1577 cases (n=1.577; 39,4%), SLIM-type II in 577 cases (n=577, 14,4%), SLIM-type III in 146 cases (n=146; 3,7%), SLIM-type IV in 1151 cases (n=1.151; 28,8%), SLIM-type V in 361 cases (n=361; 9%), SLIM-typ VI in 143 cases (n=143; 3,6%), SLIM-typ VII in 42 cases (n=42; 1%) and SLIM-type VIII in 3 cases (n=3; 0,075%).

The most cases of endoprosthetic joint replacement failure were caused by non-infectious mechanisms. Among these cases SLIM-type I (39.4%) and IV (28.4%) are most frequent. Furthermore, three cases of periprosthetic malignant neoplasia (SLIM-type VIII) in form of malignant lymphoma were detected.

Conclusion

These data of the HIR provide new findings regarding the frequency of histopathological diagnoses especially as concerns arthrofibrosis (SLIM-type V), adverse inflammatory reaction-patterns (SLIM-type VI) and periprosthetic malignant neoplasia (SLIM-type VIII). These results complement established register like EPRD by a histopathological dimension to provide a better comprehension of dysfunctional mechanisms following joint replacement surgery.

1 Einleitung

1.1 Gelenkendoprothetik in Deutschland

1.1.1 Gelenkerkrankungen und Indikation zum operativen Gelenkersatz

Die häufigste Erkrankung, die einen operativen Gelenkersatz bedingt, ist die Osteoarthrose. So zeigt sie sich beispielsweise für etwa 80 Prozent der endoprothetischen Eingriffe im Bereich des Hüftgelenkes verantwortlich [BARMER GEK, 2010]. Unterschieden wird dabei grundsätzlich zwischen einer primären, idiopathischen Arthrose und einer sekundären Arthrose, welche sich durch das Vorhandensein spezifischer angeborener oder erworbener Ursachen auszeichnet. Diese spezifischen Faktoren können vielfältiger Natur sein und umfassen kongenitale Gelenkdysplasien, erworbene endokrinologische beziehungsweise metabolische Störungen wie beispielsweise Diabetes mellitus sowie posttraumatische Veränderungen [Günther et al., 2013].

Neben der Osteoarthrose existiert eine Vielzahl weiterer Erkrankungen, die in ihrem Verlauf die Notwendigkeit eines operativen Gelenkersatzes nach sich ziehen können. Dazu zählen Traumata wie beispielsweise gelenknahe Frakturen. Insbesondere eine mediale Oberschenkelhalsfraktur führt häufig zu endoprothetischen Eingriffen im Bereich des Hüftgelenkes [Strohm et al., 2015]. Darüber hinaus können chronisch-entzündliche Erkrankungen, hierunter insbesondere die rheumatoide Arthritis, vaskuläre Erkrankungen mit resultierenden Durchblutungsstörungen gelenknaher Knochenanteile, pathologische Veränderungen der Knochensubstanz im Rahmen metabolischer Störungen wie beispielsweise der Osteoporose und auch gelenknahe Tumore, sowohl ossären Ursprungs als auch Metastasen sonstiger Primärtumore, einen operativen Gelenkersatz notwendig machen [Halder et al., 2012].

Klinisch zeichnen sich degenerative Gelenkerkrankungen wie die Osteoarthrose durch progrediente Schmerzen und eine damit verbundene Funktions- und Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenkregion aus. In fortgeschrittenen Stadien kann diese Symptomatik zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten und einer zunehmenden Einschränkung der Mobilität der betroffenen Patienten führen [Robert Koch Institut, 2013].

Folge kann eine zunehmend reduzierte Lebensqualität sein. Aus diesen Einschränkungen können zudem durch einen sekundär-induzierten Bewegungsmangel schwerwiegende Folgeerkrankungen wie Adipositas und Diabetes mellitus mit einem konsekutiv erhöhten kardiovaskulären Risiko potentiell begünstigt werden. Nicht zuletzt ist der Faktor Mobilität insbesondere für Patienten in höherem Lebensalter mitunter entscheidend zur Partizipation an vielen Tätigkeiten des öffentlichen Lebens und damit zum Erhalt einer größtmöglichen Autonomie.

Die Indikationsstellung zur operativen Therapie mittels endoprothetischem Gelenkersatz umfasst verschiedene Haupt- und Nebenkriterien, welche unter anderem Ausmaß und Dauer der Schmerzsymptomatik, resultierende Funktionseinbußen, Einschränkungen der Lebensqualität, den bildgebenden Nachweis struktureller Gelenkschäden, das Versagen konservativer Therapiemaßnahmen sowie das individuelle Ausmaß an Leidensdruck berücksichtigen [AWMF, 2018].

1.1.2 Definition, Stellenwert und Entwicklung der operativen Gelenkendoprothetik

Per Definition bezeichnet der operative Gelenkersatz mithilfe einer Gelenkendoprothese, synonym auch als Alloarthroplastik bezeichnet, den operativen Ersatz eines körpereigenen Gelenkes mit künstlich hergestellten Materialien, welche dabei zumindest teilweise in den körpereigenen Strukturen verankert werden [Halder et al., 2012]. Hierbei wird zwischen einem vollständigen Ersatz aller artikulierenden Gelenkflächen, sprich einer Totalendoprothese, und einem teilweisen Ersatz einer oder mehrerer Gelenkstrukturen, sprich einer Teilendoprothese, unterschieden [Seidlitz und Kip, 2017].

Seit den 1960er-Jahren steht der operative Gelenkersatz mithilfe einer künstlichen Gelenkendoprothese als therapeutische Option in der Behandlung von Gelenkerkrankungen zur Verfügung. Das Verfahren entwickelte sich seitdem zu einem der am häufigsten durchgeführten operativen Eingriffe in Deutschland und konnte bei hoher Ergebniszufriedenheit die Symptomlast der betroffenen Patienten reduzieren und dadurch die gesundheitsbezogene Lebensqualität steigern [BARMER GEK, 2010].

Nach Schätzungen des EPRD wurden im Jahr 2017 in Deutschland etwa 448.000 endoprothetische Operationen an Hüft- und Kniegelenken durchgeführt, dies entspricht im

Vergleich zu den Eingriffszahlen des Jahres 2012 einer Steigerung um 12 Prozent [EPRD, 2017]. Damit stellte die operative Implantation einer Endoprothese des Hüftgelenkes im Jahr 2018 die sechsthäufigste und die operative Implantation einer Endoprothese im Bereich des Kniegelenkes die vierzehnthäufigste durchgeführte Operation unter stationären Bedingungen in Deutschland dar [Statistisches Bundesamt, 2018]. Das Durchschnittsalter der betroffenen Patienten lag im Jahr 2013 bei etwa 69 Jahren, die zahlenmäßig am stärksten vertretene Altersgruppe am Gesamtkollektiv aller Patienten stellte die Gruppe der 70-79-Jährigen mit etwa 40 Prozent [Statistisches Bundesamt, 2014].

Auch zukünftig ist grundsätzlich von einer weiteren Steigerung der Anzahl endoprothetischer Primäreingriffe auszugehen. Dieser Umstand begründet sich insbesondere durch den prognostizierten demographischen Wandel, in dessen Kontext von einem Anstieg der Altersgruppe der über 65-Jährigen von 21 Prozent im Jahr 2015 auf bis zu 33 Prozent bis zum Jahr 2060 sowie parallel von einem zu erwartenden Anstieg der Lebenserwartung auf durchschnittlich 84,8 Jahre (Männer) beziehungsweise 88,8 Jahre (Frauen) im gleichen Zeitraum zu rechnen ist [Statistisches Bundesamt, 2015]. Zudem ist die Prävalenz der am häufigsten zum operativen Gelenkersatz führenden Grunderkrankung, der Osteoarthritis, ausgeprägt altersabhängig und wird abhängig vom Geschlecht in der Gruppe der über 60-Jährigen auf 30 bis 50 Prozent geschätzt [Robert Koch Institut, 2013].

1.1.3 Endoprothetische Standzeit und Revisionseingriffe

Revisionseingriffe bezeichnen im Kontext der operativen Gelenkendoprothetik alle Folgeeingriffe nach einem primär-erfolgten operativen Gelenkersatz, darunter fallen der operative Wechsel der gesamten Endoprothese, Wechseleingriffe einzelne Teilkomponenten betreffend sowie Revisionseingriffe ohne Wechsel.

Das zeitliche Intervall zwischen der Primärimplantation eines künstlichen Gelenkes und dem ersten Wechseleingriff wird dabei als gelenkendoprothetische Standzeit bezeichnet. Die natürliche Standzeit von Hüftgelenkimplantaten wird auf etwa 15 Jahre, die von Kniegelenkimplantaten auf etwa 10 bis 12 Jahre geschätzt [Schnabel und Borelli, 2011; Scharf und Schulze, 2010].

Diese natürliche Standzeit ergibt sich aus der durch Verschleiß limitierten Lebenszeit der verwendeten Materialien der Endoprothesen. Gründe für einen vorzeitigen Wechseleingriff können vielfältiger Natur sein und beinhalten unter anderem eine Lockerung der Endoprothese beziehungsweise ihrer Teilkomponenten, Infektionen, Luxationen und Subluxationen, periprothetische Frakturen sowie unterschiedliche Verschleißprozesse [Postler et al., 2018]. Darüber hinaus existieren neben den genannten Faktoren weitere pathogenetische Mechanismen, die zu einer Entzündungsreaktion mit resultierender schmerzhafter Funktionseinschränkung des betroffenen Gelenkes führen können. Dazu zählen unter anderem Mikroabriebprozesse und allergische Reaktionen gegenüber einer oder mehrerer Komponenten der Endoprothese. Auch ein Mischbild aus mehreren der genannten Faktoren ist möglich. Trotz einer Vielzahl von Gründen für einen vorzeitigen Wechsel implantierter Gelenkprothesen gelingt es häufig eine Prothesenstandzeit von mehr als 10 Jahren zu erreichen [Rudert et al., 2010].

Mit einer steigenden Anzahl an Primärimplantationen ist auch eine steigende Anzahl an Revisionseingriffen verknüpft [Lüring et al., 2013]. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass die Anzahl der jährlich durchgeführten Revisionsoperationen aufgrund der durchschnittlichen endoprothetischen Standzeit nicht allein von der Zahl der Primäroperationen der unmittelbar zurückliegenden Jahre, sondern vielmehr auch von der Eingriffszahl der vergangenen Jahrzehnte abhängig ist. Durchschnittlich entfallen etwa 10 Prozent aller durchgeführten endoprothetischen Eingriffe an Hüft- und Kniegelenken auf Revisionseingriffe [Morawietz und Krenn, 2014]. Am häufigsten wurden Revisionseingriffe in der Altersgruppe der 75- bis 79-Jährigen durchgeführt, das Durchschnittsalter der Patienten betrug im Jahr 2013 bei Revisionseingriffen im Bereich des Hüftgelenkes 72,5 Jahre [Statistisches Bundesamt, 2014].

In Bezug auf den zukünftigen gesundheitsökonomischen Stellenwert von Revisionseingriffen sprechen mehrere Faktoren für eine tendenziell zunehmende Bedeutung. Angesichts des prognostizierten demographischen Wandels und der in diesem Kontext zu erwartenden Zunahme der Anzahl gelenkendoprothetischer Ersteingriffe ist zeitlich verzögert auch mit einer steigenden Zahl an Revisionseingriffen zu rechnen. Auch die Tatsache, dass insbesondere bei Patienten unter 65 Jahren ein Zuwachs an implantierten Gelenkprothesen zu verzeichnen liegt eine zukünftig steigende Anzahl an Revisionseingriffen nahe ist [Pabinger und Geissler, 2014].

Der Umstand, dass zunehmend jüngere Patienten einer endoprothetischen Versorgung zugeführt werden spricht bei prognostizierter steigender Lebenserwartung und weitestgehend konstanter endoprothetischer Standzeit für eine zukünftige Zunahme von Wechselloperationen. Neben einem jungen Lebensalter bei Erstimplantation existieren weitere Faktoren, die das Lebenszeitrisko hinsichtlich eines Revisionseingriffes erhöhen. Dazu zählen unter anderem auch eine vergleichsweise geringe Erfahrung des Operateurs sowie eine erhöhte Komorbidität des Patienten [Prokopetz et al., 2012].

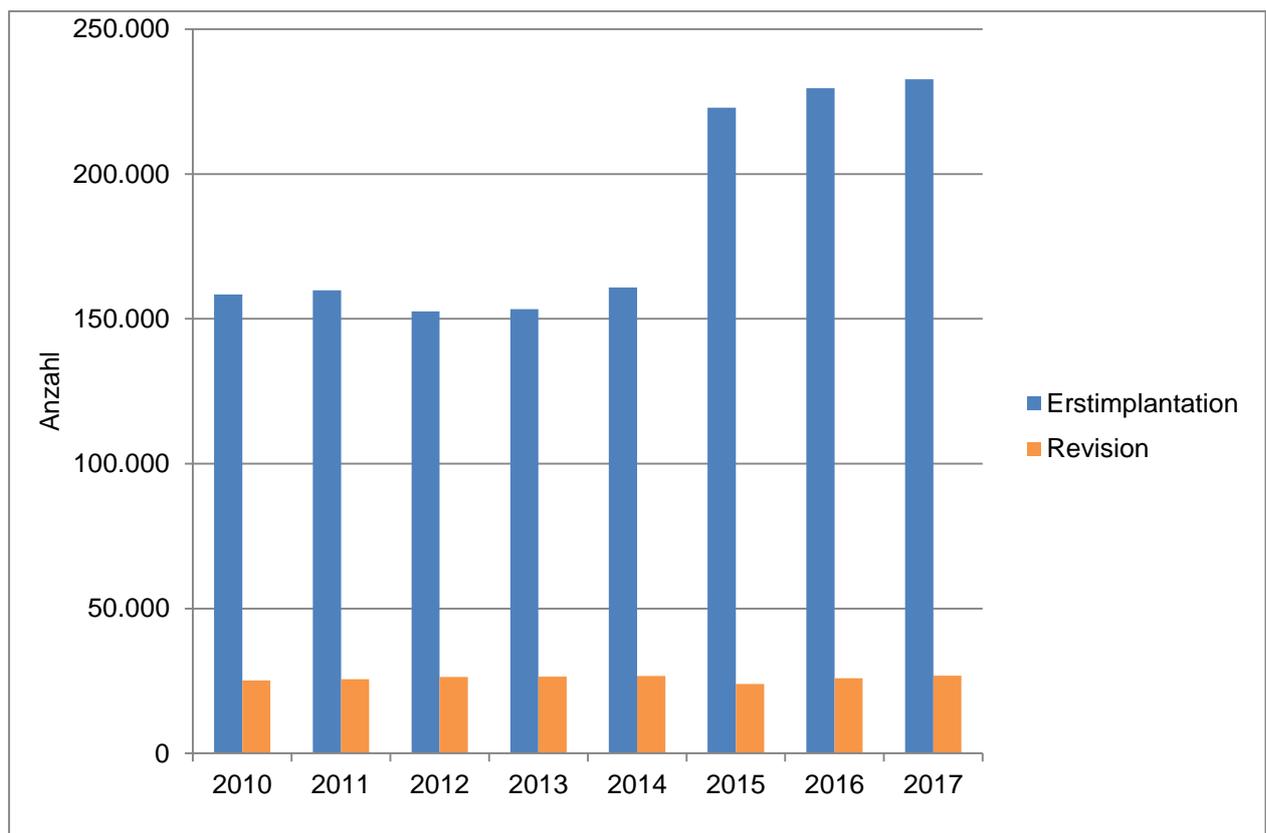


Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen von Erstimplantationen und Revisionsoperationen von Endoprothesen des Hüftgelenkes [IQTIG, 2017a]

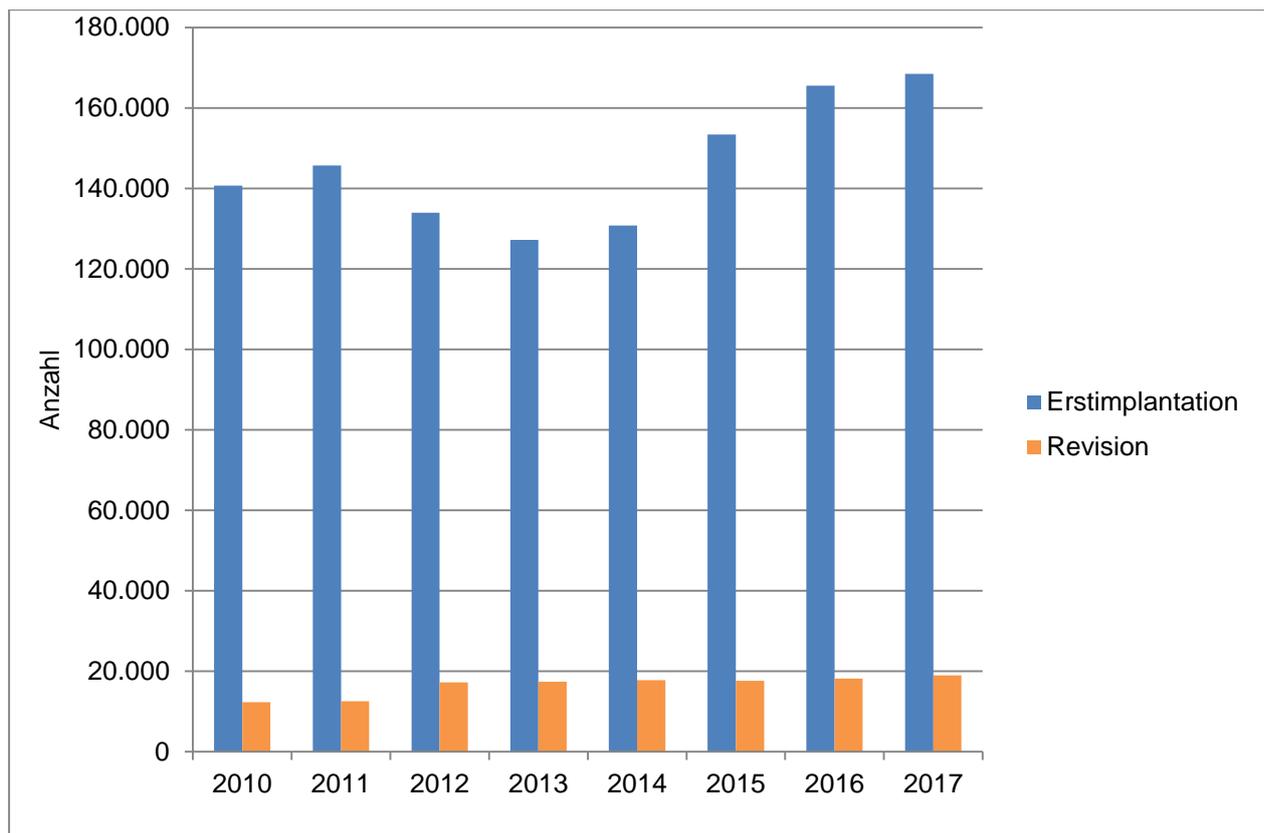


Abbildung 2: Entwicklung der Fallzahlen von Erstimplantationen und Revisionsoperationen von Endoprothesen des Kniegelenkes [IQTIG, 2017b]

1.2 Endoprothesenregister

1.2.1 Medizinische Register

Der Begriff „Register“ bezeichnet im Allgemeinen die systematische, standardisierte Erfassung von Informationen über ein definiertes Kollektiv beziehungsweise eine definierte Population. Ein elektronisches Register wird dabei üblicherweise in Form einer Datenbank organisiert.

Medizinische Register beziehen sich hierbei auf die Erfassung gesundheitsbezogener Daten. Grundsätzlich unterscheidet man bei medizinischen Registern zwischen epidemiologischen Registern, klinischen Registern und Qualitätsregistern [Hostettler et al., 2012]. In ihrem methodischen Aspekt entsprechen medizinische Register häufig einer prospektiven Beobachtungsstudie, in deren Rahmen strukturiert Daten zu einer definier-

ten Population zusammengetragen, statistisch analysiert und interpretiert werden [DIM-DI, 2009].

1.2.2 Endoprothesenregister im internationalen Vergleich

Das erste Gelenkimplantatregister wurde 1975 in Schweden zunächst für die Implantation künstlicher Kniegelenkendoprothesen, 1979 auch für Hüftgelenkendoprothesen, eingeführt [Steinbrück, 2012]. In den darauffolgenden Jahren wurden auf europäischer Ebene zunächst in den skandinavischen Ländern Finnland (1980), Norwegen (1987) und Dänemark (1995), später auch in anderen europäischen Ländern wie Großbritannien (England und Wales, 2003) und Frankreich (2006) entsprechende Register gegründet. Auch außerhalb Europas wurden beispielweise in Neuseeland (1998), Australien (1999), und Kanada (2005) nationale Register für Gelenkendoprothesen gegründet, zudem befindet sich in den USA ein solches Register im Aufbau. Insgesamt existieren derzeit in 19 verschiedenen Ländern Register zur Erfassung gelenkendoprothetischer Eingriffe [Steinbrück, 2012].

Es konnte bereits gezeigt werden, dass durch die Einführung dieser Register verschiedene qualitative Aspekte der endoprothetischen Versorgung verbessert werden konnten [Herberts und Malchau, 2000]. In Schweden konnte auf diese Weise die Revisionsrate gelenkendoprothetischer Eingriffe signifikant gesenkt werden, zudem konnten durch die Prothesenregister in mehreren Ländern mangelhafte Produkte frühzeitig identifiziert und vom Markt genommen werden [Hassenpflug und Liebs, 2014].

1.2.3 Endoprothesenregister Deutschland

Auch in Deutschland wurde bereits im Jahr 1997 vor dem Hintergrund steigender Eingriffszahlen, sowohl primäre gelenkendoprothetische Operationen als auch Revisionseingriffe betreffend, das Deutsche Endoprothesenregister gegründet, welches jedoch im Jahr 2004 aus verschiedenen Gründen nicht weitergeführt werden konnte [Pitto et al., 2002]. Im Jahr 2011 wurde schließlich auf Initiative der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) in Zusammenarbeit mit dem Verband der Ersatzkassen (Vdek), dem AOK-Bundesverband, dem Bundesstelle Qualitätssicherung Institut (BQS) sowie Vertretern der Prothesenhersteller in Form des Bundesver-

bandes Medizintechnik (BV-Med), das Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) gegründet. Dabei wird das Register von der gemeinnützigen Gesellschaft EPRD Deutsche Endoprothesenregister GmbH, einer Tochtergesellschaft der DGOOC, betrieben. Von dieser werden pseudonymisierte Patientendaten der Krankenkassen sowie Daten zu den verwendeten Implantaten der Krankenhäuser zusammengetragen und können unter anderem mit einer Produktdatenbank abgeglichen werden. Nachfolgend werden die auf diese Weise zusammengetragenen Daten statistisch ausgewertet und interpretiert, die Ergebnisse der Auswertungen werden in Form jährlicher Berichte und verschiedener Publikationen der Öffentlichkeit zugänglich gemacht.

Ziel des Endoprothesenregister Deutschland ist eine Verbesserung der Qualitätssicherung im Bereich der Implantation künstlicher Gelenke. Einerseits erhofft man sich dadurch eine Verbesserung der implantatspezifischen Standzeiten, andererseits die Etablierung eines Frühwarnsystems im Hinblick auf Innovationen im Bereich der Produkte beziehungsweise Operationstechniken [Hey et al., 2020].

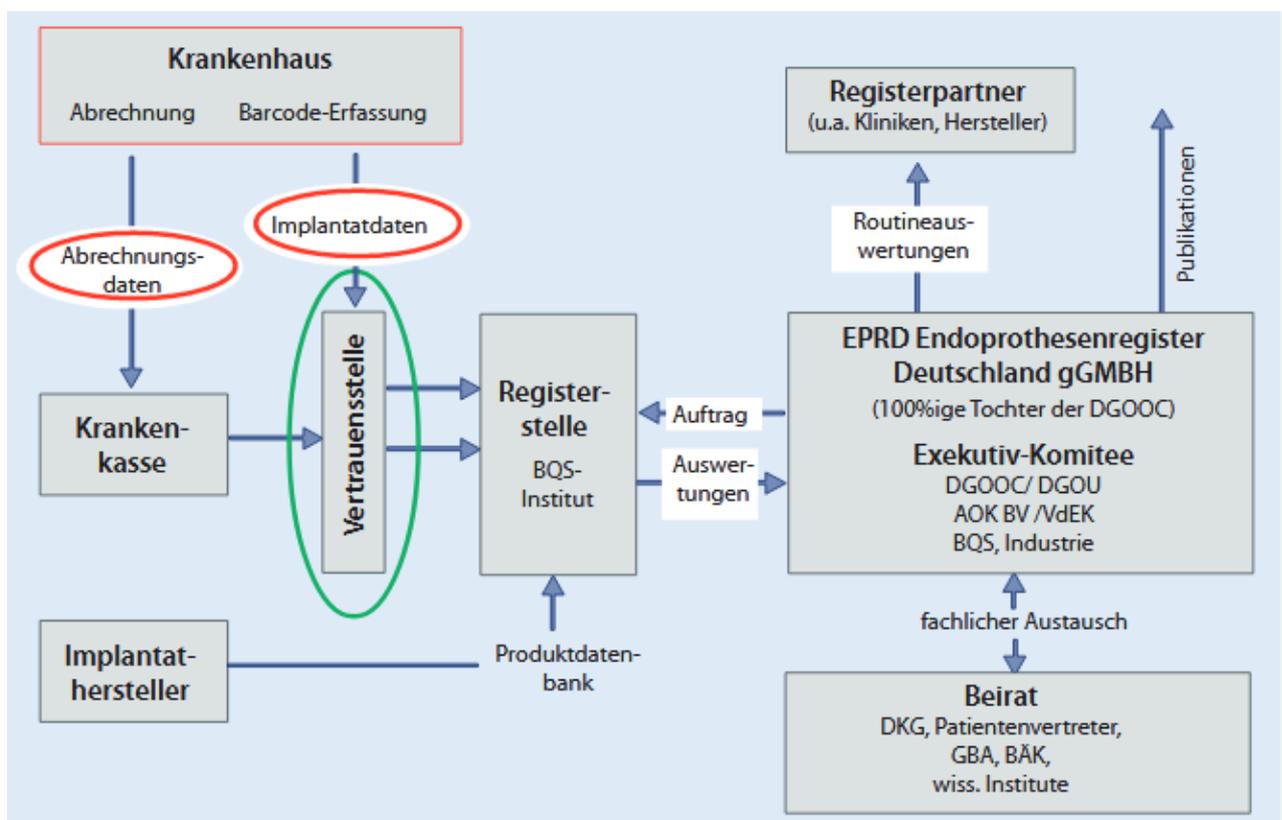


Abbildung 3: Überblick über Aufbau und Organisation des EPRD [Hassenpflug und Liebs, 2014]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

1.2.4 Histopathologisches Implantatregister

Im Rahmen der Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Implantatunverträglichkeit (AG 11) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) im Jahr 2016 in Berlin wurde das Histopathologische Implantatregister gegründet.

Zielsetzung dieses Registers ist eine systematische Erhebung von Daten zu Gelenkimplantatpathologie-Fällen und deren Klassifikation gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation. Infolgedessen soll die heterogene Gruppe von Fällen eines Gelenkendoprothesenversagens, basierend auf der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation, durch eine histopathologische Analyse hinsichtlich der zugrundeliegenden Ätiopathogenese in nichtinfektöse, infektiöse, funktionelle, immunologische sowie neoplastische Subtypen unterteilt und damit präziser charakterisiert werden.

2 Fragestellung der Arbeit

Die klinische Diagnose einer Gelenkendoprothesendysfunktion lässt sich nicht in einer einheitlichen histopathologischen Entität abbilden, sondern stellt vielmehr eine heterogene Gruppe verschiedener Pathomechanismen dar, welche teilweise anhand ihrer histomorphologischen Charakteristika voneinander abgegrenzt werden können. Diese Unterteilung in verschiedene Subtypen spiegelt sich in der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation wider, welche die Basis für die Erstellung eines histopathologischen Implantatregisters darstellt.

Die bislang etablierten Register für Gelenkendoprothesen, auf nationaler Ebene konkret das EPRD, erfassen im Kontext gelenkendoprothetischer Eingriffe Stammdaten der Patienten, klinische Daten und technische Daten der verwendeten Produkte. Eine systematische Erfassung histopathologischer Daten findet bislang jedoch noch keine Berücksichtigung.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es daher, die Heterogenität zugrundeliegender Pathomechanismen einer Gelenkendoprothesendysfunktion in Form histopathologischer Subtypen herauszuarbeiten, um insbesondere die im Folgenden aufgelisteten Fragen zu beantworten:

1. Wie sind die verschiedenen histomorphologischen Subtypen entsprechend der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation quantitativ verteilt? Ist ein SLIM-Typ prädominant? Unterstützen die Ergebnisse dieser Studie die publizierten Daten des EPRD hinsichtlich der quantitativen Verteilung klinischer Ursachen einer Gelenkendoprothesendysfunktion?
2. Gibt es Unterschiede hinsichtlich der endoprothetischen Standzeit in Korrelation zum jeweiligen SLIM-Typ?
3. Welches mikrobiologische Erregerspektrum periprothetischer Infektionen lässt sich aus den Daten dieser Studie ableiten? Gibt es Unterschiede zu bereits publizierten Erregerspektren periprothetischer Gelenkinfektionen?
4. Liegen Fälle periimplantärer Neoplasien vor?

3 Material und Methoden

3.1 Einhaltung ethischer Richtlinien

Unter der Bearbeitungsnummer 837.244.17 liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz betreffend die Nutzung der im Rahmen dieser Studie gesammelten Patientendaten zur Erstellung eines Histopathologischen Implantatregisters vor.

3.2 Aufarbeitung der Gewebeproben

Die histopathologische Analyse der Neosynovialis beziehungsweise der SLIM erfolgte in einem histopathologischen Diagnosezentrum mit einem Schwerpunkt für Orthopädische Pathologie (MVZ-HZMD-Trier, Germany) unter standardisierten, akkreditierten Bedingungen (DIN EN ISO/IEC 17020) sowie S1-leitliniengerecht gemäß dem Protokoll der AG 11 der DGOOC [Krenn et al., 2015].

3.2.1 Makroskopische Begutachtung, Zuschnitt und Fixierung

Die in gepufferter 5%iger Formalinlösung übersandten Gewebeproben wurden nach Eingang mittels individuellem Barcode und einer Eingangsnummer gekennzeichnet und elektronisch registriert, wodurch eine eindeutige Identifikation und Zuordnung jeder Gewebeprobe im weiteren Verarbeitungsprozess gewährleistet ist. Anschließend erfolgte die makroskopische Begutachtung und Bestimmung der jeweiligen Probengröße, wobei Proben mit einem Volumen von bis zu 28 mm x 22 mm x 4 mm vollständig in einer Einbettkapsel eingebettet wurden. Die nachfolgenden Arbeitsschritte dienten der Prozessierung der Proben in Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe (FFPE). Von größeren Proben wurden repräsentative Schnitte im Abstand von 10 mm bis 20 mm angefertigt, welche jeweils einzeln eingebettet wurden. Dabei erfolgte eine getrennte Einbettung von Gewebeproben harter Konsistenz (Knochen, Knorpel, kalkharte Gewebeabschnitte) und weicher Konsistenz. Die Entkalkung von Knochengewebe erfolgte dabei mittels Säureentkalkung in 5%iger Salzsäure. Im Anschluss wurden die Proben entwässert und mit heißem Paraffin in Blöcke gegossen (Leica PELORIS, Wetzlar, Ger-

many). Nach einer Phase des Kühlens und Aushärtens konnten aus den Paraffinblöcken mit Hilfe eines Rotationsmikrotoms (Rotationsmikrotom Hyrax M40, Zeiss, Oberkochen, Germany; Messer A35, Feather, Osaka, Japan) Schnitte einer Schichtdicke von 2-5 µm angefertigt werden. Die Schnitte wurden danach auf Objektträger aufgebracht (Objektträger Superfrost entfettet und geschnitten, Menzel, Braunschweig, Germany).

3.2.2 Hämatoxylin & Eosin-Färbung

Die Hämatoxylin & Eosin (HE)-Färbung erfolgte vollautomatisiert mit Hilfe des Sakura Prisma-Färbemoduls (Sakura Finetek Germany GmbH, Freiburg, Germany). Dabei werden zunächst die sich auf den Objektträgern befindlichen Schnitte mittels Xylol und einer absteigenden Ethanolreihe entparaffiniert, im Anschluss erfolgt die Färbung der basophilen Zellkerne, wobei die Objektträger viermal für eine Dauer von jeweils zwei Minuten in Hämatoxylin (nach Harris, Surgipath, Richmond, Illinois, USA) inkubiert werden. Im Anschluss erfolgt die Färbung der azidophilen zytoplasmatischen Zellstrukturen mittels Eosin (Eosin Y, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA), ebenfalls viermal für eine Dauer von jeweils zwei Minuten. Abschließend werden die gefärbten Schnitte mit einer aufsteigenden Ethanolreihe (70%, 96%, 100%, 100%) und Xylol behandelt, zuletzt werden die fertig eingefärbten Präparate automatisiert (Eindeckautomat CV5030, Leica, Wetzlar, Germany) fixiert und mit Deckgläsern versehen.

3.2.3 PAS (Periodic-Acid-Schiff)-Färbung

Mit dieser Färbemethode werden gezielt kohlenhydratreiche Verbindungen wie Mukopolysaccharide, Glykoproteine und Glykolipide angefärbt. Die PAS-Färbung erfolgt analog zur HE-Färbung vollautomatisiert mit Hilfe des Sakura-Prisma-Färbemoduls (Sakura Finetek Germany GmbH, Freiburg, Germany). Nach einer Vorbehandlung mit Xylol und einer absteigenden Ethanolreihe werden die Schnittpräparate mit Periodsäure behandelt, was zu einer Oxidationsreaktion von Glykolgruppen zu Aldehydgruppen führt. Dieser Schritt ermöglicht eine Reaktion mit dem nachfolgend eingesetzten Schiff'schen Reagenz, es resultiert eine magentarote Farbreaktion. Zwecks Kontrastierung wird danach eine dunkelblaue Färbung der Zellkerne mit Hämalaun nach Mayer durchgeführt. Abschließend erfolgt eine Fixierung der angefärbten Schnitte mit 96% Isopropanolol.

3.2.4 Berliner-Blau-Reaktion

Die Berliner-Blau-Reaktion wird eingesetzt um Eisen in einer Gewebeprobe gezielt anzufärben und somit sichtbar zu machen. Die Methode dient insbesondere dem Nachweis von Hämosiderin, einem zellulär gebundenen Abbauprodukt des Hämoglobins. Die Färbung erfolgt ebenfalls vollautomatisiert mit Hilfe des ST-5020 Leica-Färbemoduls (Leica Mikrosysteme Vertrieb GmbH, Wetzlar, Germany).

Dabei reagiert durch Salzsäure ionisiertes Eisen (Fe^{3+}) mit Kaliumhexacyanoferrat-II, es resultieren Präzipitate eines unlöslichen Komplexsalzes in blauer Farbe. Abschließend erfolgt eine Gegenfärbung der Zellkerne mittels Kernechtrot.

3.2.5 Öl-Rot-Färbung

Die Öl-Rot-Färbung erfolgt nicht automatisiert gemäß einem publizierten Färbeprotokoll [Hansen et al., 2002]. Öl-Rot färbt Polyethylen (PE)-Partikel und dient somit deren Sichtbarmachung.

3.2.6 Immunhistochemie

Mit Hilfe indirekter immunhistochemischer Färbungen wurden die Antigene Beta-Catenin, CD3, CD15 und CD38 nachgewiesen. Die Färbungen erfolgen dabei mit Hilfe eines vollautomatischen Färbesystems (BenchmarkXT, ICH Slide Stainer, Roche, Basel, Switzerland). Das grundlegende Prinzip der immunhistochemischen Färbungen soll im Folgenden kurz erläutert werden. Initial erfolgt eine Deparaffinierung der Präparate mit Xylol und einer absteigenden Ethanolreihe. Anschließend erfolgt eine Zellkonditionierung um eine Demaskierung der Zielantigene zu bewirken. Dabei werden die Präparate zunächst für 8 Minuten bei 95°C inkubiert, danach folgt eine milde Zellkonditionierung über 30 Minuten. Im Anschluss erfolgt eine Inkubation mit dem jeweiligen Primärantikörper, welcher unmittelbar an das jeweilige Zielantigen bindet. Dabei wurden Antikörper gegen Beta-Catenin (Beta-Catenin-Antikörper Klon 14, Ventana Medical Solutions, Tucson, USA), CD3 (Anti-CD3 rabbit monoclonal primary antibody, Klon 2GV6, Roche, Basel, Schweiz), CD15 (Anti-CD15, mouse monoclonal primary antibody, Klon MMA, Roche, Basel, Schweiz), CD38 (Anti-CD38, rabbit monoclonal primary antibody, Roche, Basel, Schweiz) benutzt. Nachfolgend werden die Präparate mit einem Sekundärantikörper inkubiert (I-VIEW BIOTIN Ig, Roche Ventana Medical Solutions, Basel,

Switzerland), welcher an den jeweiligen primären Antikörper bindet. In diesem Zusammenhang spricht man auch von einem indirekten immunhistochemischen Nachweis. Im nächsten Schritt werden die Schnitte mit einer Streptavidin-Meerrettich-Peroxidase inkubiert (I-VIEW SA-HRP, Roche, Basel, Switzerland), welche an das Glykoprotein Biotin der sekundären Antikörper bindet. Ebenfalls zugesetzt werden Wasserstoffperoxid (H_2O_2) als Substrat der Peroxidase sowie 3,3 Diaminobenzidin (DAB, DAKO, Glostrup, Denmark), welches als Farbreagenz die Peroxidasereaktion sichtbar macht.

3.3 Histopathologische Diagnostik

Die histopathologische Diagnostik der SLIM (Synovial-Like Interface Membrane) erfolgte unter akkreditierten Bedingungen (DIN EN ISO/IEC 17020:2012, Registriernummer: D-IS-21311-01-00) in Form einer histopathologischen Routine-Diagnostik in einem deutschlandweit tätigen histopathologischen Diagnosezentrum mit einem Schwerpunkt für die Orthopädische Pathologie (MVZ-HZMD-Trier-GmbH, Germany).

Die histopathologische Diagnostik sowie die Klassifikation und Typisierung der SLIM wurden gemäß der SLIM-Konsensus-Klassifikation [Morawietz et al., 2004; Morawietz et al., 2006a] und der erweiterten, revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation [Krenn et al., 2013; Krenn et al., 2014a] von drei erfahrenen Fachärzten für Pathologie (Facharzt-tätigkeit: 11-20 Jahre) mit orthopädisch-pathologischer Spezialisierung (V.K., M.O. und C.D) durchgeführt. In Fällen mit uneindeutiger Typisierung erfolgte eine Diskussion zwischen den Fachärzten mit anschließender Kompromiss-basierter Festlegung des Klassifikations-Typus (Interobserver-Validierung). Zwei der drei periimplantären Lymphome wurden zur Absicherung der Primärdiagnose in einem Konsultationszentrum für Lymphome (Hämatopathologie Lübeck - Konsultations-und Referenzzentrum für Lymphom- und Knochenmarkdiagnostik, Feller und Partner) zweitbegutachtet und bestätigt.

3.3.1 SLIM-Konsensus-Klassifikation und erweiterte SLIM-Konsensus-Klassifikation

Die histopathologische Diagnostik stellt einen bedeutenden Teil der differentialdiagnostischen Betrachtungen von Gelenkendoprothesen-Pathologien dar. Dementsprechend sollte eine histopathologische Untersuchung vor Gelenkersatzoperationen und bei Implantatversagen durchgeführt werden [Schaumburger et al., 2011]. Die histopathologische Begutachtung beruht dabei im Wesentlichen auf einer lichtmikroskopischen Analyse der sogenannten periprothetischen Membran, welche auch als „Synovial-Like Interface Membrane“ (SLIM) bezeichnet wird. Dieser Begriff bezeichnet eine dünne, bindegewebige Schicht die sich zwischen Knochen und implantierter Prothese bildet. Auf der histopathologischen Analyse der periprothetischen Membran fußend wurde im Jahr 2004 auf nationaler Ebene beziehungsweise im Jahr 2006 auf internationaler Ebene eine Konsensus-Klassifikation zur Einteilung der Endoprothesen-Pathologien vorgestellt [Morawietz et al., 2004; Morawietz et al., 2006a]. In dieser SLIM-Konsensus-Klassifikation wurde eine Klassifizierung der Gelenkprothesen-Pathologien in 4 verschiedene Subtypen vorgenommen, welche im Folgenden als SLIM-Typ I (Abrieb-induzierter Typ), SLIM-Typ II (Infektiöser Typ), SLIM-Typ III (Mischtyp) und SLIM-Typ IV (Indifferenztyp) bezeichnet werden. Später wurde diese Einteilung durch die revidierte SLIM-Konsensus-Klassifikation, welche 2013 auf nationaler und 2014 auf internationaler Ebene vorgestellt wurde, um 3 weitere histopathologische Subtypen ergänzt [Krenn et al., 2013; Krenn et al., 2014a]. Diese Typen werden nachfolgend als SLIM-Typ V (Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose), SLIM-Typ VI (entzündlich-adverse Reaktion) und SLIM-Typ VII (ossäre Pathologien) bezeichnet. Zudem werden periprothetische Neoplasien im Folgenden als SLIM-Typ VIII bezeichnet.

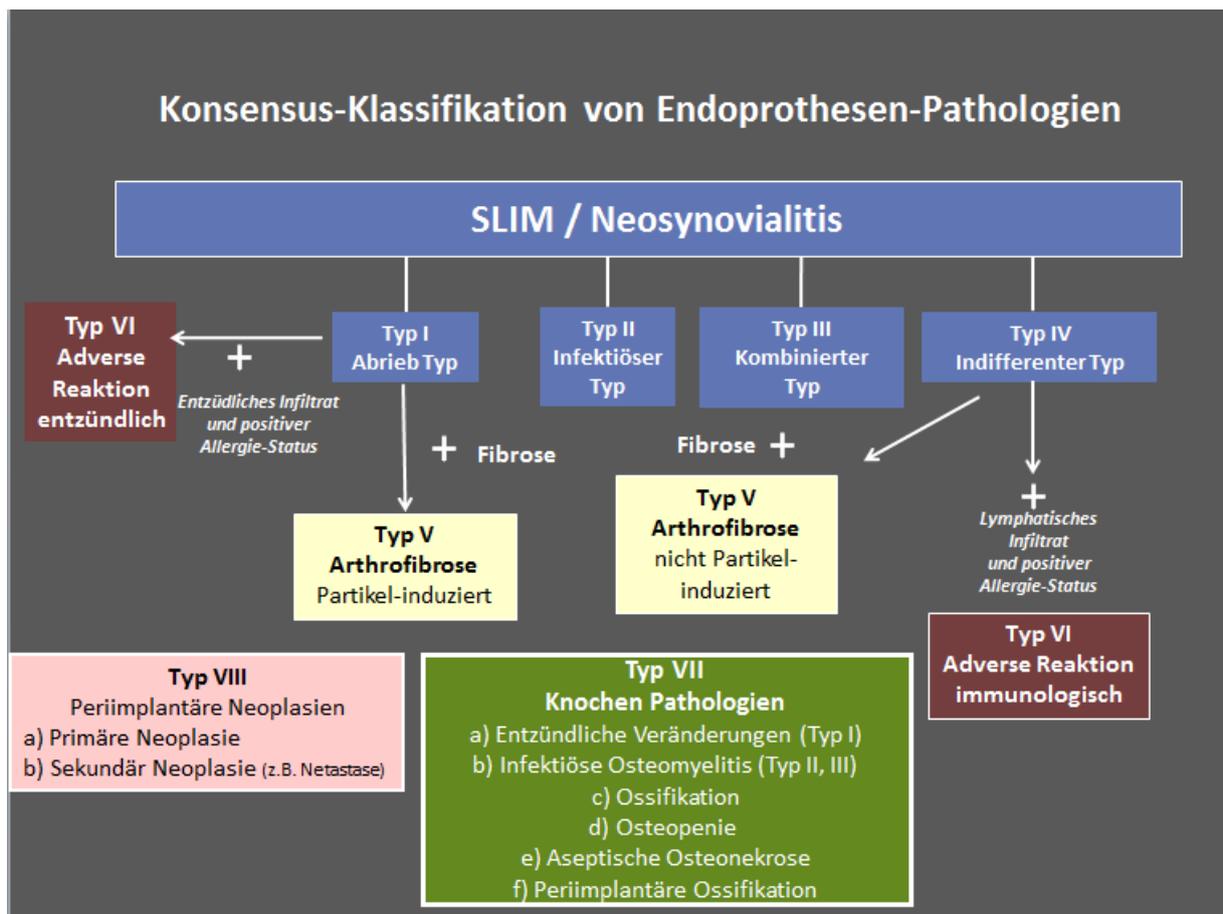


Abbildung 4: Erweiterte SLIM-Konsensus-Klassifikation [Krenn et al., 2014a]; Lizenzgenehmigung Elsevier-Verlag

Abriebinduzierter Typ – SLIM-Typ I

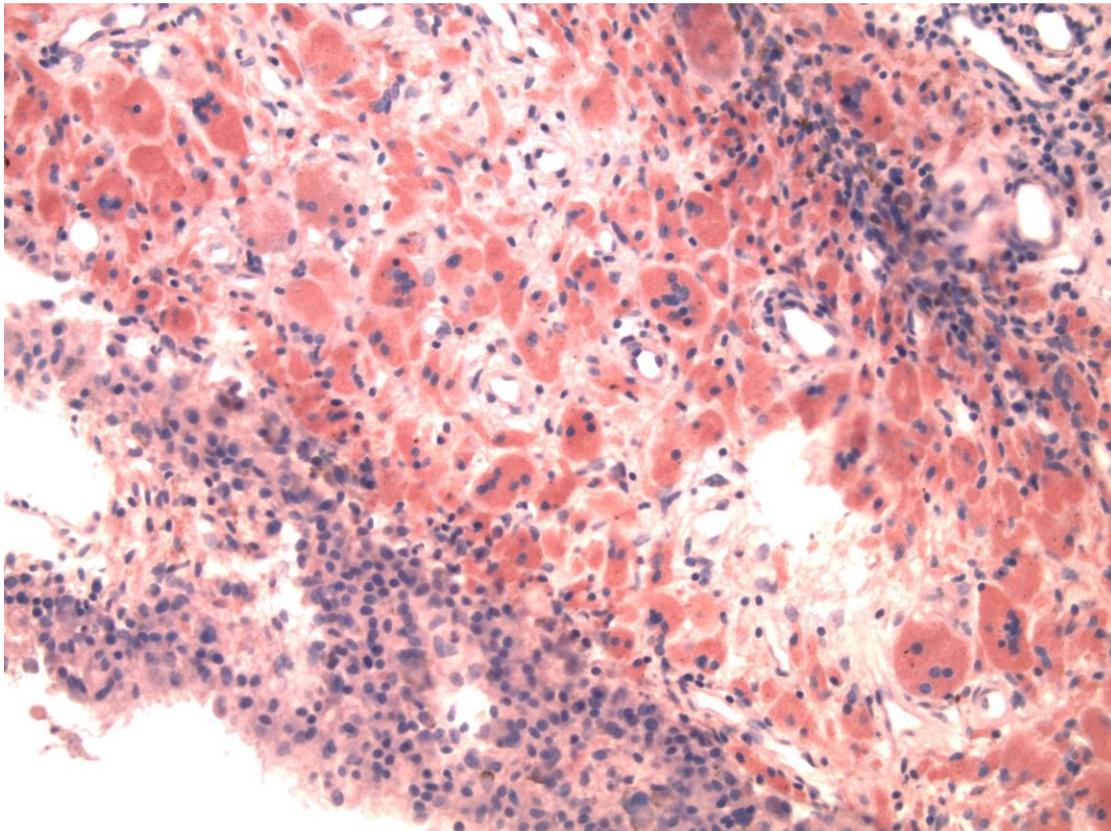


Abbildung 5: SLIM-Typ I mit Nachweis von Öl-Rot-positiven Makrophagen (Darstellung von mikropartikulären PE-Abriebpartikeln), vereinzelt auch mehrkernige Zellen mit Öl-Rot-Positivität (Originalvergrößerung etwa 250-fach)

Die diesem SLIM-Typ zugrundeliegende Pathophysiologie beruht auf einer lokalisierten Aktivierung von Makrophagen durch Abriebpartikel der implantierten Endoprothese. Folge ist eine Freisetzung proinflammatorischer Mediatorstoffe, welche zu einer Rekrutierung weiterer Immunzellen führt und eine aseptische Entzündungsreaktion im Bereich der periprothetischen Membran auslöst [Otto et al., 2006]. In Abhängigkeit der Gleitpaarung der verwendeten Endoprothesen und des Ausmaßes der mechanischen Belastung lassen sich unterschiedliche Abriebpartikel nachweisen. Charakteristisch sind dabei Abriebpartikel aus Polyethylen (PE), Metall, Keramik und Knochenzement, wobei PE-Partikel am häufigsten nachgewiesen werden können [Krenn und Perino, 2017]. Klinisches Resultat ist das Bild der sogenannten aseptischen Prothesenlockerung. Histopathologisch imponiert bei diesem Subtyp ein Infiltrat aus Makrophagen und multi-

nukleären Riesenzellen, welches mehr als 20 Prozent der Fläche der periprothetischen Membran umfasst, zudem lassen sich in geringerer Häufigkeit auch Lymphozyten detektieren [Krenn und Perino, 2017]. Dabei lassen sich die Abriebpartikel sowohl extrazellulär als auch, nach erfolgter Phagozytose, intrazellulär im Zytoplasma der beteiligten Abwehrzellen nachweisen, wobei PE-Partikel bis zu einer Größe von $2\ \mu\text{m}^2$ typischerweise in Makrophagen und größere Partikel ab etwa $5\ \mu\text{m}^2$ in multinukleären Riesenzellen nachgewiesen werden können [Krenn et al., 2014b]. Histopathologisch resultiert das Bild einer Granulom-ähnlichen zentralen Nekrose und periprothetischer Osteolyse. In Konsequenz kann die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Gelenkerkrankungen wie etwa der rheumatoiden Arthritis, welche sich histopathologisch ebenfalls durch ein granulomatöses Bild auszeichnen, erschwert sein.

Infektiöser Typ – SLIM-Typ II

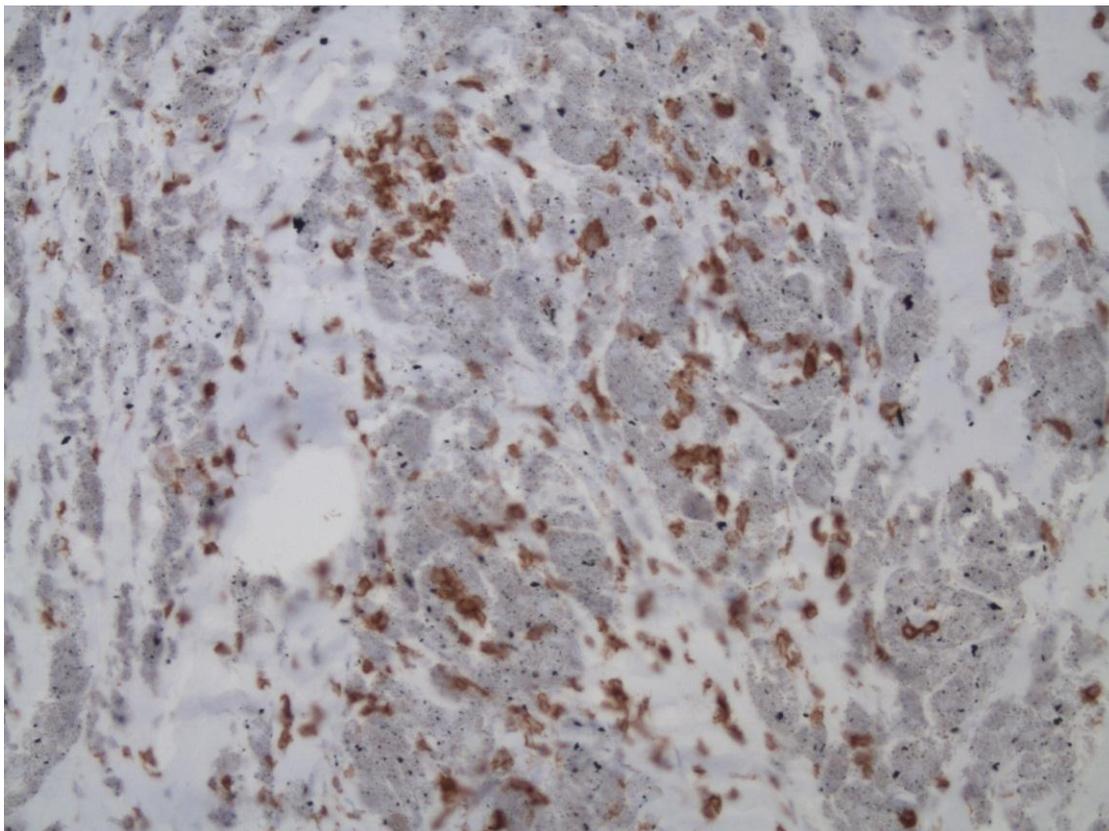


Abbildung 6: SLIM-Typ II mit Darstellung von CD15-positiven neutrophilen Granulozyten, teilweise in Mikroabszess-Anordnung, der Granulozyten-Fokus-Score beträgt im vorliegenden Bildausschnitt etwa 150, es handelt sich um eine bakterielle High-Grade Infektion (Originalvergrößerung etwa 250-fach)

Das Erkennen einer periprothetischen Gelenkinfektion erfordert neben anamnestischen beziehungsweise klinischen Informationen ebenso die Berücksichtigung laborchemischer, mikrobiologischer, histopathologischer und bildgebender Befunde im Sinne einer integrierten Diagnosestellung. Der Stellenwert der histopathologischen Diagnostik in diesem Prozess ist gut belegt [Enayatollahi und Parvizi 2015; Zmitowski et al., 2014].

Prinzipiell kann histopathologisch zwischen dem Bild einer Low-Grade Infektion und einer High-Grade Infektion unterschieden werden [Krenn et al., 2011]. Zentraler Bestandteil der histologischen Infektionsdiagnostik ist dabei die Quantifizierung neutrophiler Granulozyten. Eine Möglichkeit der Quantifizierung bietet die lichtmikroskopische Bestimmung der Anzahl neutrophiler Granulozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung, welche auch als High-Power-Field (HPF) bezeichnet wird. Dabei wird für die Diagnose einer Low-Grade Infektion ein Grenzwert von 23 neutrophilen Granulozyten pro 10 HPF gefordert [Morawietz et al., 2009]. Eine weitere Option der Quantifizierung des entzündlichen Infiltrates aus neutrophilen Granulozyten besteht in der Anwendung des sogenannten CD15-Fokus-Scores [Krenn et al., 2017]. Da neutrophile Granulozyten das Oberflächenmerkmal CD15 exprimieren, wird gegen dieses Antigen eine immunhistochemische Färbung durchgeführt. Nachfolgend wird im auf diese Weise immunhistochemisch gefärbten Präparat das Areal identifiziert, in dem sich die meisten CD15-positiven neutrophilen Granulozyten befinden. Die Auszählung erfolgt dabei standardisiert unter 200-facher Vergrößerung lichtmikroskopisch in einem einzelnen Gesichtsfeld mit Hilfe einer digital unterstützten morphometrischen Analyse am PC-Bildschirm. Die Präzision dieser quantitativen Erfassung kann wiederum durch die Verwendung eines Softwareprogrammes gesteigert werden (CD15 Quantifier, VMscope, Berlin, Germany). Ein Fokusscore von 50 neutrophilen Granulozyten gilt dabei als Orientierungsmarke für die Diagnosestellung einer periprothetischen Infektion [Kölbel et al., 2015].

Eine Low-Grade Infektion zeichnet sich zudem durch ein entzündliches Infiltrat aus, das neben neutrophilen Granulozyten auch Plasmazellen und kleinere lymphozytäre Aggregate enthalten kann, wobei auch fibrinöse Exsudate, reaktive Gefäßproliferate und eine Destrukturierung der epithelialen Deckzellschicht imponieren können [Krenn und Perino, 2017]. Dagegen geht eine High-Grade Infektion üblicherweise mit einer quantitativ

stärker ausgeprägten Infiltration neutrophiler Granulozyten sowie teilweise einer Abszessbildung einher [Krenn et al., 2011].

Mischtyp – SLIM-Typ III

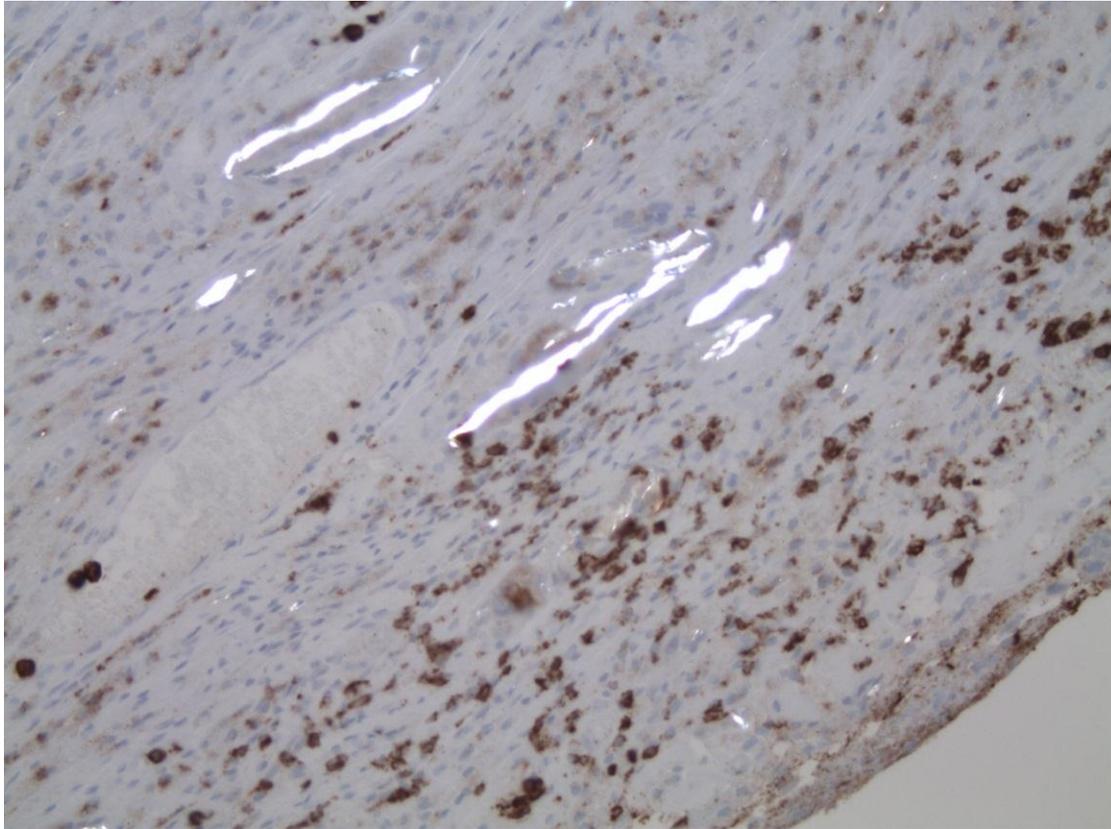


Abbildung 7: SLIM-Typ III mit Nachweis von makropartikulären und supramakropartikulären Polyethylenpartikeln (polarisationsoptische Analyse). Gleichzeitig Nachweis von CD15-positiven neutrophilen Granulozyten, teilweise in Mikroabszess-Anordnung (Originalvergrößerung etwa 250-fach)

Der SLIM-Typ III zeichnet sich durch den kombinierten histopathologischen Nachweis einer abriebinduzierten Fremdkörperreaktion und einer periprothetischen Gelenkinfektion aus und stellt somit ein Mischbild der SLIM-Typen I und II dar.

Indifferenztyp – SLIM-Typ IV

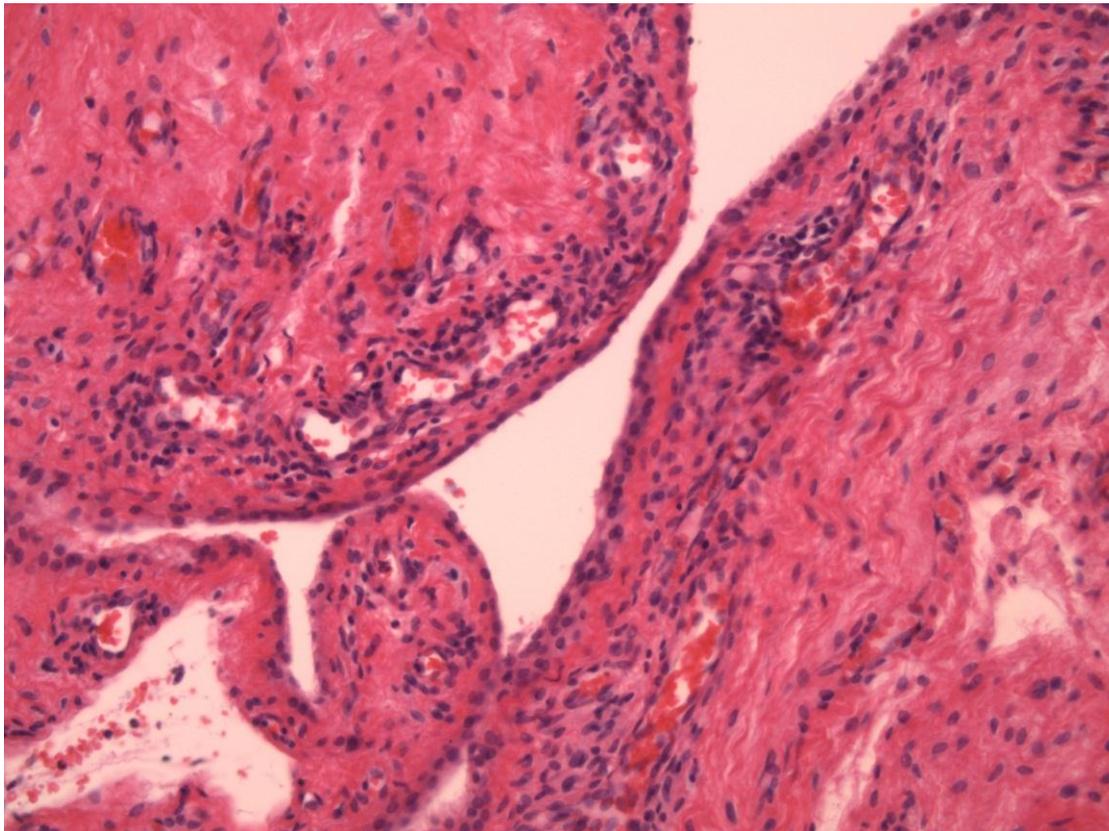


Abbildung 8: SLIM-Typ IV mit der typischen Morphologie einer umschriebenen Fibrosierung bei kontinuierlich erhaltener Deckzellschicht, keine Abriebpartikeldepositionen, keine Granulozytenansammlungen (Originalvergrößerung etwa 250-fach, HE-Färbung).

Die Diagnosestellung einer Typ IV-Reaktion macht das Fehlen einer relevanten abrieb-induzierten Inflammation beziehungsweise der Kriterien einer periprothetischen Infektion erforderlich.

Histopathologisch zeichnet sich eine periprothetische Membran vom Indifferenztyp durch das Bild eines kollagenfaserreichen Bindegewebes, begrenzt von einer der Synovialis ähnelnden Deckzellschicht aus, wobei insgesamt ein zellarmes Gewebe mit einer relativ geringen Anzahl an Fibroblasten, Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten dominiert [Krenn und Perino, 2017]. Fakultativ kann auch Hämosiderin als Korrelat einer stattgehabten intraartikulären Blutung nachgewiesen werden. Insbesondere eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einer Endoprothesen-assoziierten Arthrofibrose kann schwierig sein [Krenn et al., 2014a].

Ätiopathogenetisch können verschiedene Ursachen zum histopathologischen Bild des Indifferenztyps führen. Dabei spielen klassischerweise biomechanische Mechanismen eine entscheidende Rolle, die beispielsweise bei insuffizienter Osteointegration der Endoprothese in das knöcherne Implantatlager, Fehlbelastung der Endoprothese bei suboptimaler Implantatposition oder auch bei Luxationen beziehungsweise Subluxationen und sonstigen traumatischen Einflüssen einwirken können [Krenn et al., 2011].

Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose – SLIM-Typ V

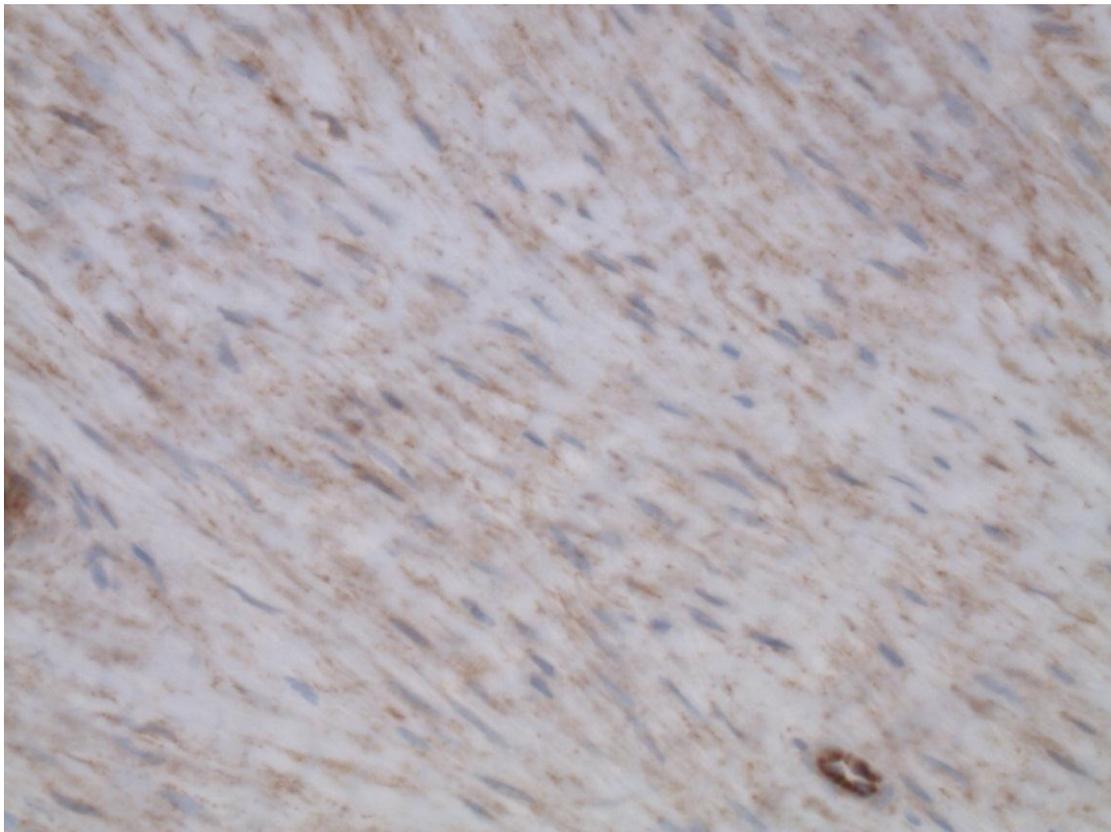


Abbildung 9: SLIM-Typ V mit der Darstellung von Fibroblasten mit spezifischer zytoplasmatischer Beta-Catenin Reaktivität, in der rechten unteren Bildhälfte ein Beta-Catenin positives Blutgefäß (Beta-Catenin positive Endothelien). Hohe Zellularität der Beta-Catenin positiven Fibroblasten (etwa 80 pro HPF, Originalvergrößerung etwa 250-fach).

Die Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose entwickelt sich nicht selten nach operativem Kniegelenkersatz, die Häufigkeit dieser Komplikation wird hier auf etwa 5-10 Pro-

zent geschätzt [Abdul et al., 2015]. Auch nach operativem Hüftgelenkersatz kann sich, wenn auch in seltenerem Maße, eine Arthrofibrose entwickeln [Gehrke et al., 2022].

Histomorphologisches Hauptkriterium ist dabei eine Vermehrung des intraartikulär beziehungsweise periimplantär lokalisierten Bindegewebes. Dabei wird die Vermehrung des Bindegewebes durch die Quantifizierung der Fibroblasten objektiviert, welche pro High-Power-Field (HPF) ausgezählt werden [Krenn und Perino, 2017]. Entsprechend der Anzahl der vorliegenden fibroblastären Zellen erfolgt eine Einteilung der Arthrofibrose in die Grade I bis III [Krenn et al., 2009]. Zudem zeichnen sich die Fibroblasten durch eine Expression von Beta-Catenin aus, welches mittels immunhistochemischer Färbung detektiert wird. Insbesondere bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung einer moderat ausgeprägten Endoprothesen-assoziierten Arthrofibrose gegenüber einer periprothetischen Membran vom Indifferenztyp ist die Quantifizierung Beta-Catenin positiver Fibroblasten hilfreich, hier wird ein Grenzwert von etwa 20 Fibroblasten pro HPF postuliert [Ruppert et al., 2013]. Typisches klinisches Korrelat der Endoprothesen-assoziierten Arthrofibrose ist die schmerzhafte Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenkregion.

Adverse Reaktion – SLIM-Typ VI

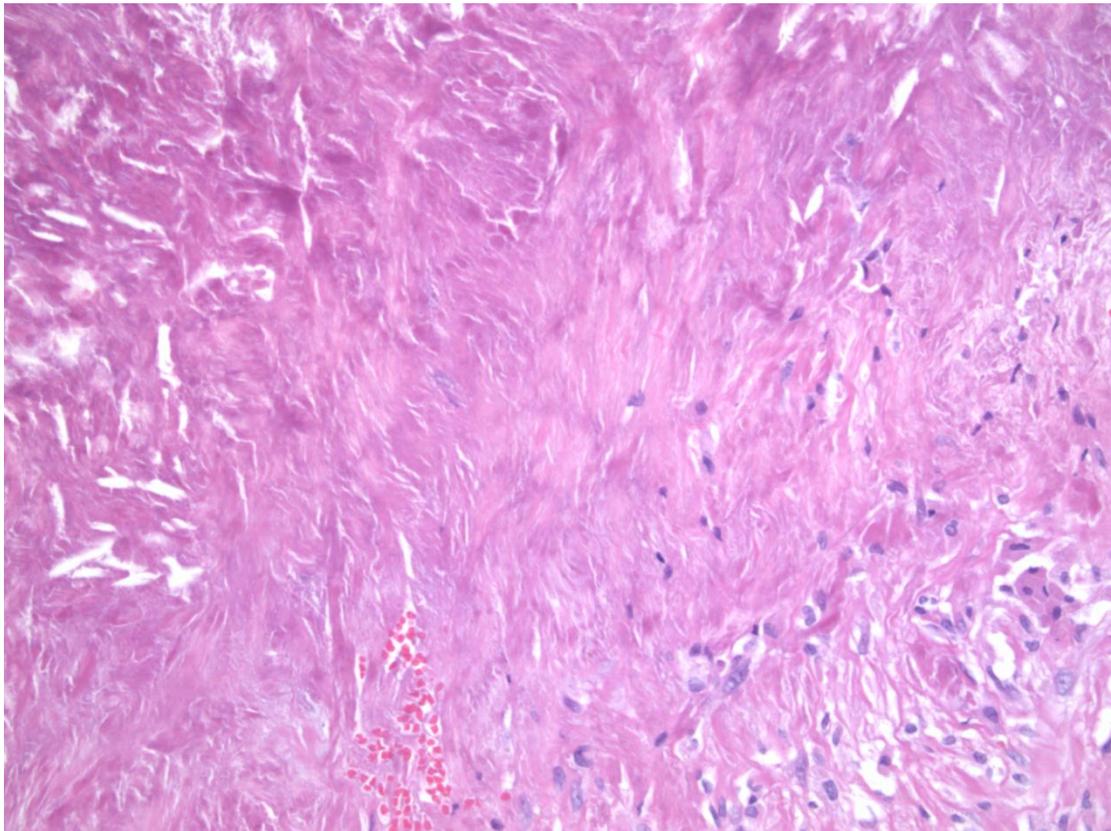


Abbildung 10: SLIM-Typ VI mit Darstellung von ausgedehnten Nekrosen und randständigen einzelnen Makrophagen und Lymphozyten, keine Granulozytenansammlungen, keine Abriebpartikeldepositionen (Originalvergrößerung etwa 250-fach).

Unter dem SLIM-Typ VI wird eine heterogene Gruppe inflammatorischer Prozesse subsummiert, welche als gemeinsames pathophysiologisches Merkmal das Kriterium einer durch Fremdpartikel induzierten, immunologisch vermittelten Inflammation aufweist. In diesem Kontext wurden die Begriffe ALVAL - aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion [Davis et al., 2005], ALTR - adverse local tissue reactions [Schmalzried, 2009] und AMRD - adverse reactions to metal debris [Langton et al., 2010] geprägt. Eine explizit definierte histopathologische Diagnose geht mit den jeweiligen Begrifflichkeiten jedoch nicht einher.

Grundlegend kann zwischen einer Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Implantatmaterialien im klassischen Sinne einer implantatallergischen Reaktion und einer Gruppe advers-entzündlicher Reaktionen infolge einer direkten Toxizität von Metallabriebpartikeln

beziehungsweise einer durch Metallabrieb sekundär induzierten Hypersensitivitätsreaktion unterschieden werden (Krenn et al., 2013]. Dabei wird die pathogenetische Bedeutung immunologisch-vermittelter Typ-IV-Reaktionen im Sinne einer allergischen Reaktion gegenüber Implantatmaterialien nach wie vor kontrovers diskutiert [Thomas et al., 2015; Mitchelson et al., 2015].

Ausgeprägte lympho-plasmazelluläre Infiltrate, insbesondere in Kombination mit einem vermehrten Vorhandensein von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen, sind histomorphologische Kriterien die auf eine allergische Reaktion gegenüber Implantatmaterialien hinweisen können [Krenn et al., 2013; Ricciardi et al., 2016]. Ungeachtet dessen fehlen pathognomonische histomorphologische Charakteristika, sodass die Diagnose einer Implantatallergie nur interdisziplinär unter Berücksichtigung klinischer, radiologischer, allergologischer und histomorphologischer Befunde gestellt werden kann [Thomas et al., 2008].

Insbesondere bei Endoprothesen mit Metall-Metall („MoM“)-Gleitpaarungen lassen sich zudem advers-entzündliche Reaktionsformen beobachten, welche sich histomorphologisch durch teils bandartig-konfigurierte lymphozytäre Infiltrate und Nekrosen im Bereich der periprothetischen Membran manifestieren können [Mahendra et al., 2009]. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem sogenannten prädominanten nekrotisch-lymphozytärem Muster (Krenn, 2012). Daneben existieren jedoch weitere Reaktionsmuster mit einem Überwiegen makrophagozytärer Infiltrationen, gemischt makrophagozytär-lymphozytär geprägter Infiltrate sowie überwiegend granulomatöse Manifestationsformen [Krenn und Perino, 2017]. Eine typische Manifestationsform solcher advers-entzündlicher Reaktionen ist ein inflammatorischer Pseudotumor, der sich in seiner zellulären Zusammensetzung je nach zugrundeliegendem Reaktionsmuster unterscheiden kann [Perino et al., 2021].

Ossäre Pathologien – SLIM-Typ VII

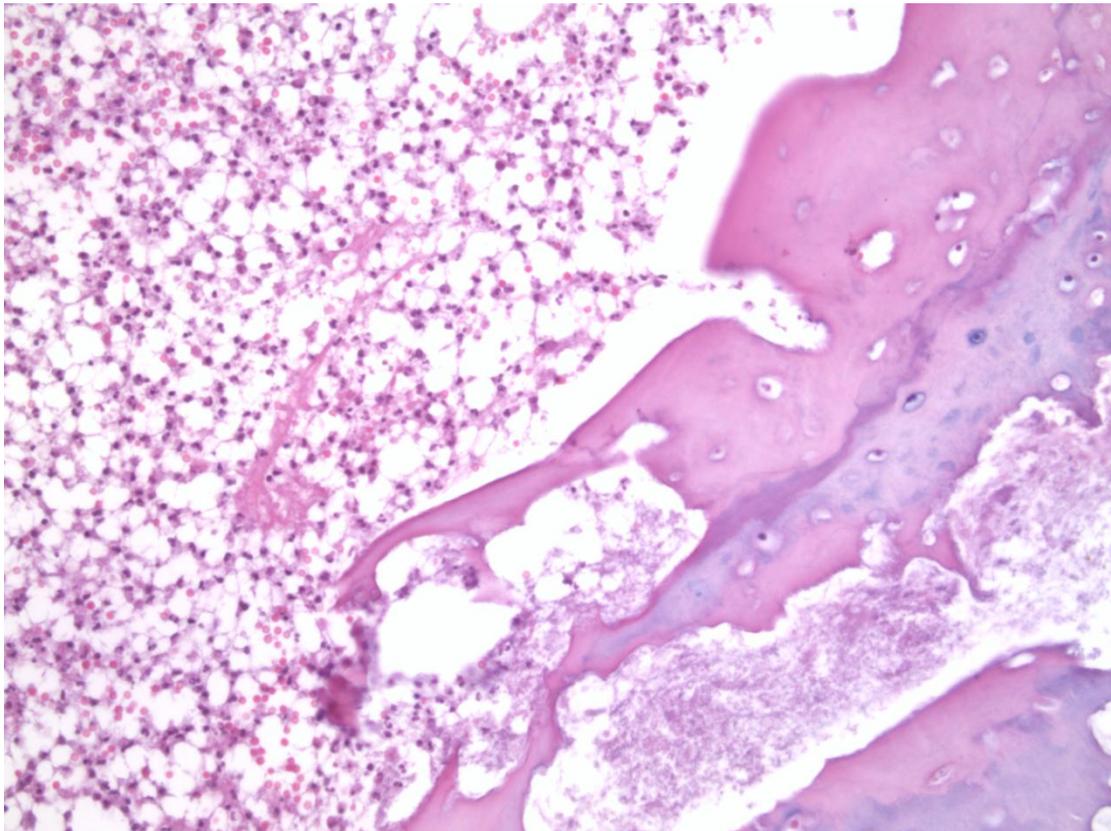


Abbildung 11: SLIM-Typ VII mit Nachweis einer periimplantären Osteomyelitis. Konfluente Granulozytenansammlungen in den Markräumen bei irregulärer Konturierung der Trabekel (granulozytäre Destruktion des Knochengewebes) mit Nachweis einer Markraumnekrose (rechtes unteres Bild Drittel), gemäß der HOES-Klassifikation ergeben sich Zeichen einer akuten Osteomyelitis (Originalvergrößerung etwa 250-fach, HE-Färbung).

Unter einer periprothetischen Membran vom SLIM-Typ VII wird eine heterogene Gruppe ossärer Pathologien zusammengefasst. Dazu zählt unter anderem die Osteoporose beziehungsweise die Osteopenie, die über eine Abnahme der zur Verankerung der Gelenkprothese verwendeten knöchernen Substanz eine Prothesenlockerung bedingen kann [Cherubino et al., 2011]. Auch Frakturen im Bereich des Implantatlagern werden formal dieser Gruppe zugeordnet.

Histopathologisch findet man je nach Ursache unter anderem eine Abnahme der ossären trabekulären Quervernetzung neben einer ausgedünnten Kortikalis [Krenn et al., 2014a].

Des Weiteren umfasst der Terminus der ossären Pathologien auch aseptische Knochennekrosen, welche komplikativ im Rahmen der Implantation von Oberflächenersatzprothesen beobachtet werden können [Krenn et al., 2013]. Histopathologisch imponiert das Bild einer Reduktion der Markräume bei gleichzeitiger Fibrosierung mit Ansammlungen von Schaumzellen in Kombination mit einer Knochenneubildung im Bereich nekrotisierter Trabekel [Zustin et al., 2010].

Auch periimplantäre infektiöse Osteomyelitiden können einer Neosynovialis vom SLIM-Typ VII zugerechnet werden. Sie zeichnen sich morphologisch durch Infiltrate neutrophiler Granulozyten, Mikroabszessbildung und Gruppennekrosen von Osteozyten aus [Krenn et al., 2014a].

Heterotope Ossifikationen fallen ebenfalls unter die Gruppe der ossären Pathologien und zeichnen sich klinischerseits typischerweise durch eine Reduktion der Mobilität im Bereich der betroffenen Gelenkregion aus [Krenn et al., 2014a].

3.3.2 Partikelalgorithmus

Partikel der implantierten Gelenkprothesen können insbesondere in Form der SLIM-Typen I, III und VI eine entscheidende Rolle bei der Entstehung dysfunktionaler Mechanismen nach operativem Gelenkersatz einnehmen. In diesem Kontext wurde im Jahr 2014 ein Partikelalgorithmus publiziert, welcher orientierend eine standardisierte Identifikation und Charakterisierung verschiedener Partikel ermöglicht [Krenn et al., 2014b]. Die Mechanismen des Algorithmus finden ebenso wie die diagnostischen Empfehlungen der erweiterten SLIM-Konsensus-Klassifikation im Kontext dieser Arbeit regelmäßig Anwendung.

Grundsätzlich unterschieden wird zwischen Prothesenpartikeln und Nicht-Prothesenpartikeln. Dabei können Letztere sowohl Fremdpartikel, welche beispielweise im Rahmen der Gelenkoperation eingebracht wurden, als auch Partikel endogenen Ursprunges sein. Prothesenpartikel werden prinzipiell durch den Kontakt artikulierender

Flächen unter der Einwirkung einer mechanischen Last freigesetzt, wobei verschiedene Abriebmechanismen unterschieden werden können [Krenn et al., 2014b]. Die Charakterisierung der Partikel erfolgt in HE-gefärbten Paraffinschnitten mittels lichtmikroskopischer und polarisationsoptischer Analyse sowie mittels Öl-Rot-Färbung und Berliner-Blau-Reaktion. Dadurch kann eine orientierende Partikelidentifikation anhand der Parameter Größe, Form, Farbe, polarisationsoptischen Eigenschaften und enzymhistochemischen Qualitäten ermöglicht werden [Krenn et al., 2014b].

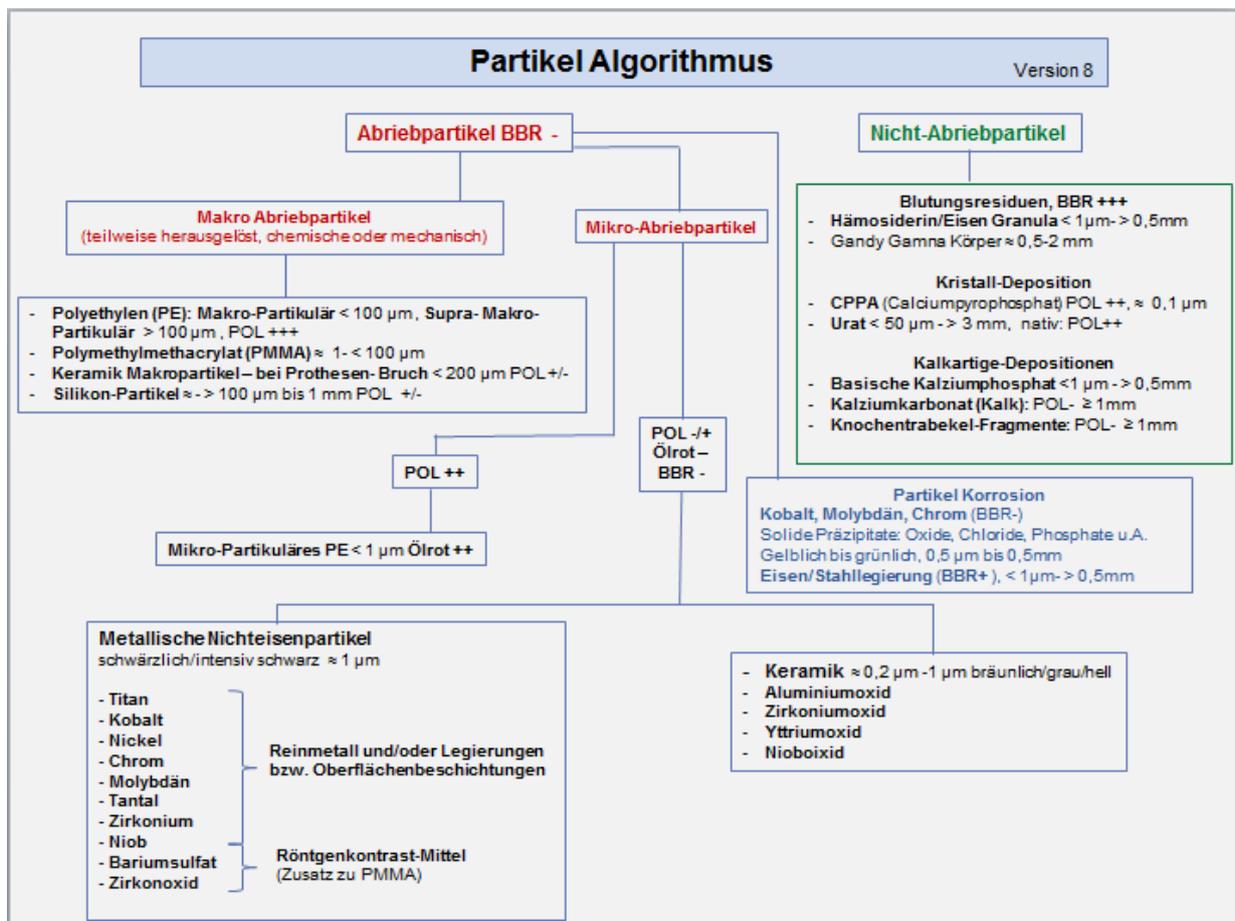


Abbildung 12: Partikelalgorithmus (modifiziert nach Krenn et al., 2014b; Perino et al., 2018); Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

3.4 Modus der Datenerhebung

Mit Hilfe der Software Nexus (Nexus-AG, Version 1.16.12.1901) wurden retrospektiv mittels der Suchoberfläche „Beauskunftung“ in der histopathologischen Datenbank des MVZ-Trier (MVZ-HZMD-Trier-GmbH, Germany) gemäß der revidierten und nicht-revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation diagnostizierte und als ICD-10 T84.9 (nicht näher bezeichnete Komplikation durch orthopädische Endoprothese, Implantat oder Transplantat) klassifizierte Gelenkprothesenpathologie-Fälle im Zeitraum der Jahre 2011 bis 2017 in Form einer elektronischen Datenbank zusammengetragen und anschließend analysiert.

3.5 Statistische Methoden

Die deskriptive statistische Analyse und graphische Aufarbeitung der erhobenen Daten erfolgte mittels MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Zur deskriptiven Statistik wurden Häufigkeiten, Mittelwerte, Minimalwerte und Maximalwerte ermittelt. Die Häufigkeiten wurden in einfachen Anzahlen und prozentualen Anteilen angegeben. Die Präsentation der Daten erfolgte mit Hilfe von Kreisdiagrammen und Balkendiagrammen.

4 Resultate

4.1 Gesamtkollektiv

Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 4.000 gelenkimplantatpathologische Fälle untersucht und ausgewertet. Die Zielsetzung bestand dabei primär in einer histopathologischen Klassifikation der Gelenkendoprothesendysfunktion gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation. Als Grundlage für die histopathologische Auswertung dienten Gewebeproben von 4.000 Patienten, welche intraoperativ im Rahmen eines Revisionseingriffes gewonnen wurden. Unter dem Begriff „Revisionseingriff“ werden in dieser Arbeit sowohl Wechseloperationen als auch diagnostische Arthroskopien mit der Zielsetzung einer Gewebeprobeentnahme zur weiterführenden histopathologischen Diagnostik gezählt. Im Folgenden wurden die Präparate dem MVZ für Zytologie, Histologie und Molekulare Diagnostik Trier im Rahmen des routinemäßigen Prozesses der histopathologischen Diagnostik übersandt.

Die Präparate stammen von kooperierenden Kliniken im gesamtdeutschen Raum, insgesamt wurden 48 verschiedene Einsender verzeichnet.

Neben der Anzahl der pro Patient eingegangenen Gewebeproben wurde zusätzlich die Größe der jeweils größten Gewebeprobe erfasst. Zudem wurden Stammdaten der Patienten wie Alter und Geschlecht in anonymisierter Form erfasst. Auch Informationen zur vorliegenden Gelenkerkrankung, klinische Angaben zu Umständen des Endoprothesenversagens sowie übermittelte mikrobiologische und allergologische Befunde wurden, sofern übermittelt, registriert. Ebenfalls registriert wurden, soweit diesbezüglich eine Angabe des Einsenders vorlag, die Gelenklokalisierung der Endoprothese, die endoprothetische Standzeit, die Materialkombination der Gleitpaarung sowie der Hersteller der verwendeten Prothese.

4.1.1 Alter und Geschlecht

Das mittlere Alter des Kollektivs betrug 67,5 Jahre. Von 4.000 Patienten waren 2.264 Patienten weiblichen Geschlechts und 1.736 männlichen Geschlechts. Der Anteil weiblicher Patienten betrug demnach 56,6 Prozent, der Anteil männlicher Patienten 43,4 Prozent. Das mittlere Alter der weiblichen Patienten lag mit 67,7 Jahren nur minimal

über dem des männlichen Kollektivs mit 67,3 Jahren.

4.1.2 Klinische Angaben zum Endoprothesenversagen

Von Seiten der einsendenden Kliniken wurden in insgesamt 1.522 der 4.000 Fälle (38 Prozent) klinische Angaben zu den Umständen des Prothesenversagens übermittelt. In den restlichen 2.478 Fällen (62 Prozent) wurde entweder keine Aussage zu den klinischen Begleitumständen des Prothesenversagens getätigt oder die Informationen beschränkten sich auf unspezifische Angaben die keiner der im Folgenden aufgeführten Kategorien zugeordnet werden konnten.

Die Angaben beinhalteten klinische Informationen, mikrobiologische Befunde sowie intraoperativ erhobene Befunde, in einem Teil der Fälle wurde eine konkrete Verdachtsdiagnose geäußert.

Diese klinischen Angaben wurden ausgewertet und sieben verschiedenen Kategorien zugeordnet. Zwei der Kategorien werden repräsentiert durch periprothetische Infektionen sowie Prothesenlockerungen ohne Angabe einer Infektion, in diesem Kontext deklariert als aseptische Prothesenlockerung. In einer weiteren Kategorie wurden Fälle zusammengefasst, deren gemeinsames Merkmal in einer Gelenkinstabilität bestand und die teilweise eine Subluxation beziehungsweise Luxation oder andere Fehlstellungen im Rahmen des Prothesenversagens aufwiesen. Auch Insuffizienzen des artikulären Bandapparates beziehungsweise der periartikulären Muskulatur wurden dieser Kategorie zugerechnet. Fälle, in deren Zusammenhang konkret eine abriebinduzierte Genese des Prothesenversagens, Verschleiß oder ein Bruch der Prothese beziehungsweise einer Teilkomponente berichtet wurden, wurden in einer weiteren Kategorie subsummiert.

Ebenso wurden Fälle in einer gemeinsamen Kategorie klassifiziert, welche als klinische Information das Vorhandensein einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung beziehungsweise die Verdachtsdiagnose einer Endoprothesen-assoziierten Arthrofibrose enthielten.

Die restlichen Kategorien entfallen auf periprothetische Frakturen inklusive sonstiger ossärer Pathologien wie beispielsweise eine Osteopenie oder Osteoporose sowie der Verdacht auf das Vorliegen einer Unverträglichkeitsreaktion gegenüber einer oder mehrerer Prothesenkomponenten im Sinne einer Implantatallergie.

Prozentuale Angaben zur relativen Häufigkeitsverteilung beziehen sich im Folgenden auf die Gesamtzahl der 1.522 Fälle, in denen eine klinische Verdachtsdiagnose übermittelt wurde. In der Mehrzahl der Fälle (2.478 beziehungsweise 62 Prozent) wurde keine klinische Verdachtsdiagnose übermittelt.

Am häufigsten wurde von Seiten der kooperierenden Kliniken eine periprothetische Gelenkinfektion (517 Fälle entsprechend 34 Prozent) im Kontext des Prothesenversagens angegeben. Ähnlich häufig wurde eine aseptische Prothesenlockerung (493 Fälle, entsprechend 32,4 Prozent) vermutet. In 141 Fällen (9,3 Prozent) wurde über Luxationen, Subluxationen oder eine Instabilität des periartikulären Weichteilgewebes berichtet, ähnlich häufig wurden Abrieb-/Verschleißprozesse (139 Fälle, entsprechend 9,1 Prozent) sowie schmerzhafte Bewegungseinschränkungen und/oder das Vorliegen einer Endoprothesen-assoziierten Arthrofibrose (121 Fälle, entsprechend 8 Prozent) übermittelt.

Verdachtsdiagnose	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Infektionen	517	34,0	34	34
Aseptische Lockerung	493	32,4	32,4	66,4
Gelenkinstabilität	141	9,3	9,3	75,7
Abrieb/Verschleiß	139	9,1	9,1	84,8
Arthrofibrose	121	8,0	8	92,8
Implantatallergie	92	6,0	6	98,8
ossäre Pathologie	19	1,2	1,2	100
Gesamt	1522	100	100	

Tabelle 1: Häufigkeit übermittelter klinischer Verdachtsdiagnosen

4.1.3 Lokalisation der Gelenkendoprothesen

In 3.852 von 4.000 Fällen konnte die Lokalisation der jeweiligen Endoprothese erfasst werden, was einer Quote von 96,3 Prozent entspricht. In 148 Fällen (3,7 Prozent) wurde von Seiten des einsendenden Klinikums kein Standort der Gelenkprothese übermittelt. Die am häufigsten registrierte Gelenklokalisierung war das „Kniegelenk“ mit 2.128 Fällen und einem Anteil am Gesamtkollektiv von 53,2 Prozent. Als zweithäufigster Prothesenstandort genannt wurde das „Hüftgelenk“ mit 1.552 Fällen, einem relativen Anteil von 38,8 Prozent entsprechend. Die beiden am häufigsten verzeichneten Gelenklokalisationen „Kniegelenk“ und „Hüftgelenk“ nehmen somit in Summe einen relativen Anteil von 92 Prozent aller genannten Gelenklokalisationen des untersuchten Kollektivs ein. Die restlichen Lokalisationen entfallen auf die vergleichsweise seltenen Endoprothesenstandorte „Sprunggelenk“ (107 Fälle, entsprechend 2,7 Prozent), „Schultergelenk“ (47 Fälle, entsprechend 1,2 Prozent), „Handgelenk“ (10 Fälle, entsprechend 0,2 Prozent) und „Ellbogengelenk“ (8 Fälle, entsprechend 0,2 Prozent) [Keidel et al., 2020].

Gelenklokalisierung	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Keine Angabe	148	3,7	3,7	3,7
Knie	2128	53,2	53,2	56,9
Hüfte	1552	38,8	38,8	95,7
Fuß	107	2,7	2,7	98,4
Schulter	47	1,2	1,2	99,6
Hand	10	0,2	0,2	99,8
Ellbogen	8	0,2	0,2	100
Gesamt	4000	100	100	

Tabelle 2: Häufigkeitsverteilung der Prothesenstandorte

4.2 Verteilung gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation

Die Gewebeproben der 4.000 Patienten wurden gemäß den standardisierten, zuvor erläuterten histopathologischen Gesichtspunkten analysiert. Basierend auf dieser Analyse wurden die 4.000 Fälle von Gelenkendoprothesenversagen im Folgenden entsprechend der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation den SLIM-Typen I bis VIII zugeordnet [Keidel et al., 2020].

SLIM-Typ	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Typ I	1577	39,4	39,4	39,4
Typ II	577	14,4	14,4	53,8
Typ III	146	3,7	3,7	57,5
Typ IV	1151	28,8	28,8	86,3
Typ V	361	9	9	95,3
Typ VI	143	3,6	3,6	98,9
Typ VII	42	1	1	99,9
Typ VIII	3	0,1	0,1	100
Gesamt	4000	100	100	

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung der SLIM-Typen

Die histopathologische Diagnose des SLIM-Typ I, der partikel-induzierten Abriebreaktion, wurde in 1.577 Fällen und damit am häufigsten gestellt. Dies entspricht einem relativen Anteil von 39,4 Prozent am Gesamtkollektiv.

Am zweithäufigsten wurde der SLIM-Typ IV, der Indifferenztyp, diagnostiziert. Hier wurden 1.151 Fälle registriert, einem relativen Anteil von 28,8 Prozent entsprechend. Die

SLIM-Typen I und IV stellen damit in Summe 2.728 Fälle und somit einen Anteil von 68,2 Prozent an allen untersuchten Fällen eines Gelenkendoprothesenversagens.

Die am dritthäufigsten gestellte Diagnose stellt der SLIM-Typ II dar. Eine periprothetische Infektion wurde in 577 Fällen festgestellt, dies entspricht einem relativen Anteil von 14,4 Prozent.

Der SLIM-Typ V, die Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose, wurde in 361 Fällen diagnostiziert, einem relativen Anteil von 9 Prozent entsprechend.

Am fünfhäufigsten wurde der SLIM-Typ III, der kombinierte Nachweis einer Abriebreaktion und einer periprothetischen Infektion, diagnostiziert. Hier wurden 146 Fälle registriert, dies entspricht einem relativen Anteil von 3,7 Prozent.

Annähernd ebenso häufig wurde die Diagnose des SLIM-Typ VI, einer advers-entzündlichen Reaktion, gestellt. Hier wurden 143 Fällen registriert, entsprechend einem relativen Anteil von 3,6 Prozent.

Der SLIM Typ VII, ossäre Pathologien, konnte im untersuchten Kollektiv in 42 Fällen beziehungsweise in 1 Prozent der Fälle registriert werden.

Mit Abstand am seltensten wurden periprothetische Neoplasien in Form des SLIM-Typ VIII diagnostiziert. Hier konnten lediglich 3 Einzelfälle im gesamten Kollektiv detektiert werden. Dieser Wert entspricht einer relativen Häufigkeit von 0,075 Prozent beziehungsweise 0,75 Promille.

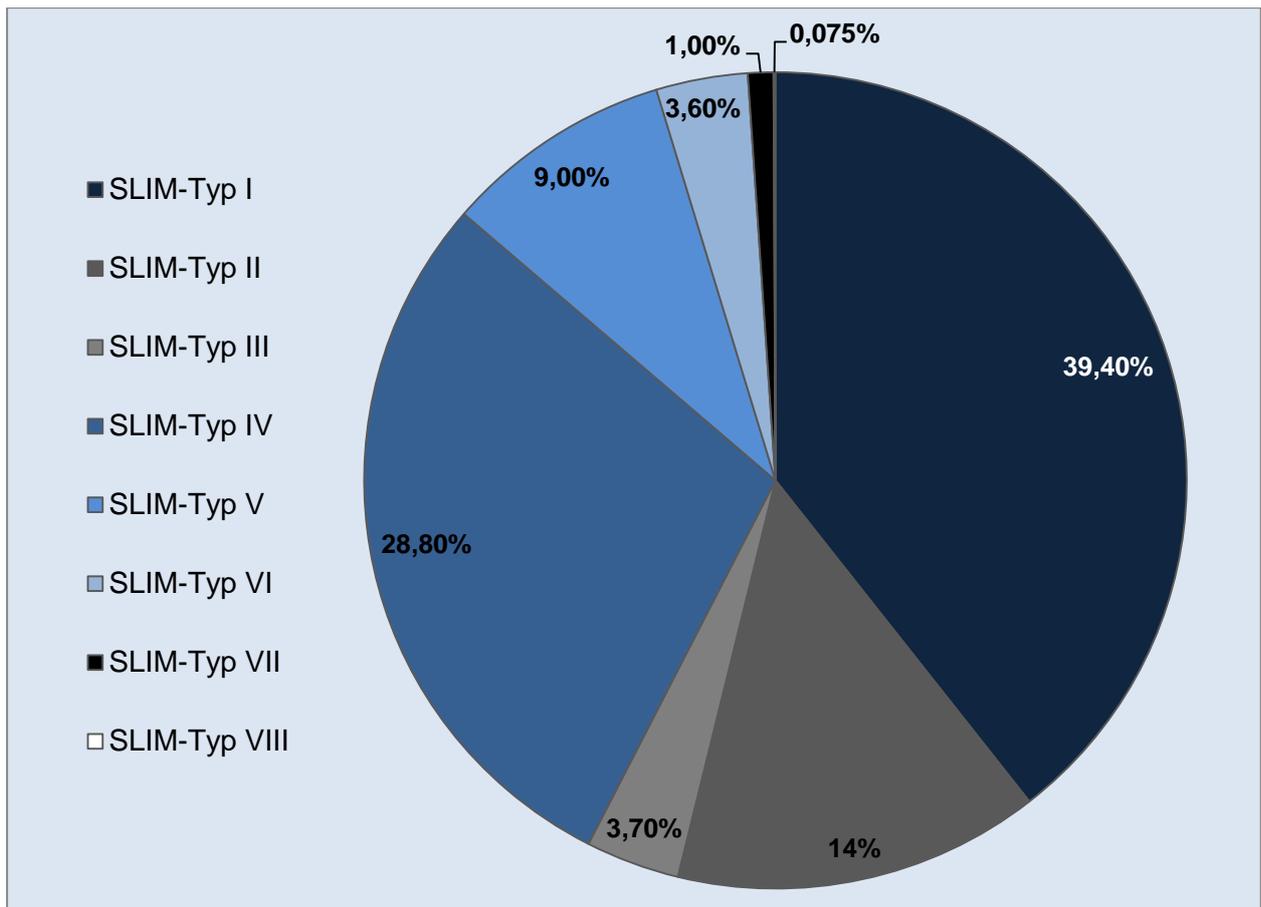


Abbildung 13: Relative Häufigkeitsverteilung der verschiedenen SLIM-Typen [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

4.3 Standzeiten der Gelenkendoprothesen

Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 4.000 Patienten wurde in 1.470 Fällen eine Standzeit der jeweiligen Gelenkendoprothese übermittelt. Das entspricht einer Quote von 36,8 Prozent.

Die gelenkendoprothetische Standzeit betrug im untersuchten Kollektiv durchschnittlich 5,4 Jahre. Im Folgenden wurden die endoprothetischen Standzeiten der einzelnen SLIM-Typen getrennt voneinander analysiert und die mittlere Standzeit für jeden SLIM-Typ ermittelt [Keidel et al., 2020].

Die mit im Durchschnitt 11 Jahren längste Standzeit entfiel dabei auf den SLIM-Typ VIII, die periprothetischen Neoplasien, wobei einschränkend festzuhalten bleibt dass hier lediglich zwei Standzeiten als Berechnungsgrundlage zur Verfügung standen. Unter den 1.577 Fällen, bei denen der SLIM-Typ I diagnostiziert wurde, konnte in 622 Fällen eine endoprothetische Standzeit registriert werden. Dies entspricht einer Quote von 39,4 Prozent. Die partikel-induzierte Abriebreaktion, der SLIM-Typ I, wies dabei mit durchschnittlich 9,8 Jahren die zweitlängste endoprothetische Standzeit aller SLIM-Typen auf. Die mit durchschnittlich 8,3 Jahren drittlängste Standzeit wies der SLIM-Typ III auf, also eine histopathologische Diagnose welche neben den Kriterien einer periprothetischen Infektion ebenfalls eine Abriebreaktion beinhaltet. Hier wurden von insgesamt 146 Fällen 44 endoprothetische Standzeiten erfasst (Quote: 30,1 Prozent). Ossäre Pathologien in Form des SLIM-Typ-VII wiesen mit einer endoprothetischen Standzeit von durchschnittlich 6,2 Jahren die viertlängste Standzeit aller SLIM-Fälle im untersuchten Kollektiv auf. Hier wurden bei einer Gesamtzahl von 42 Typ VII-Fällen 13 endoprothetische Standzeiten registriert, was einem relativen Anteil von 31 Prozent entspricht.

Die übrigen SLIM-Typen unterscheiden sich im Vergleich zu den zuvor genannten Fällen in geringerem Ausmaß hinsichtlich ihrer mittleren endoprothetischen Standzeit. So weist der SLIM-Typ IV bei 412 erfassten Standzeiten (1.151 Fälle, Quote: 35,8 Prozent) eine mittlere Prothesenstandzeit von 4,1 Jahren auf. Die Diagnose advers-entzündlicher Reaktionsmuster in Form des SLIM-Typ VI folgt darauf mit einer mittleren endoprothetischen Standzeit von 3,4 Jahren. Zu diesem SLIM-Typ wurden 59 Prothesenstandzeiten von insgesamt 143 Typ VI-Fällen registriert, was einem Anteil von 41,3 Prozent entspricht. Eine annähernd identische mittlere Standzeit weisen die Fälle einer periprothetischen Infektion auf. Die mittlere Standzeit der Typ II-Fälle betrug 3,3 Jahre. Von insgesamt 577 Typ II-Fällen wurden 167 Standzeiten erfasst (Quote: 28,9 Prozent).

Die durchschnittlich kürzeste endoprothetische Standzeit mit im Mittel 2,5 Jahren zeigte sich bei Fällen mit der Diagnose des SLIM-Typ V. Hier wurden bezogen auf 361 Fälle, bei denen eine Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose diagnostiziert wurde, 153 Prothesenstandzeiten registriert, was einem relativen Anteil von 42,4 Prozent entspricht.

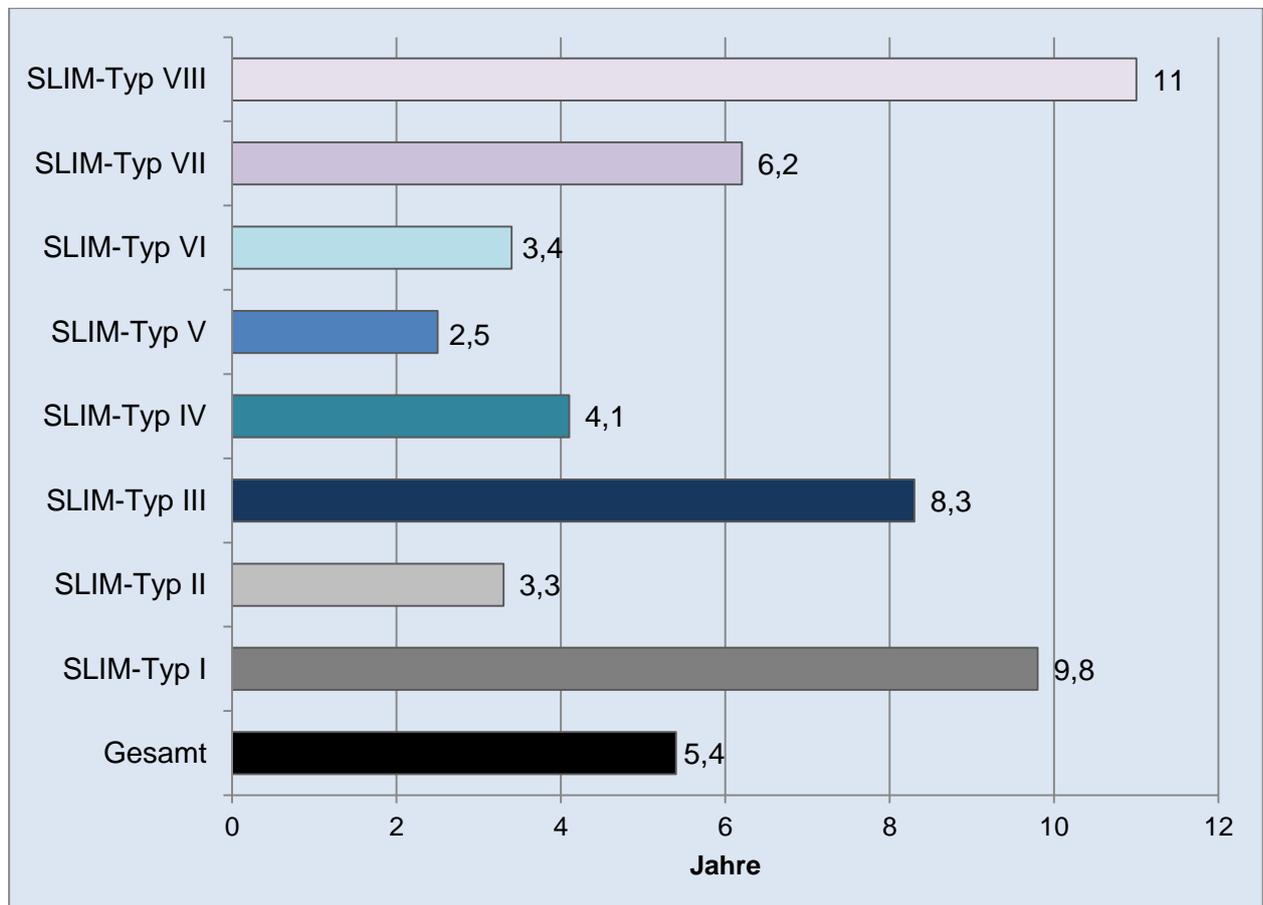


Abbildung 14: Mittlere Prothesenstandzeiten der verschiedenen SLIM-Typen [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

4.4 Mikrobiologische Befunde

Die im Folgenden dargestellten mikrobiologischen Befunde beziehen sich auf die Gesamtheit aller SLIM-Fälle, bei denen eine periprothetische Infektion diagnostiziert wurde. Die Fälle periprothetischer Infektionen entsprechen dabei der Summe der SLIM-Typ II -und SLIM-Typ III-Fälle. Hieraus resultiert eine Zahl von 723 Fällen.

Insgesamt wurde in 344 Fällen ein mikrobiologischer Erregernachweis übermittelt. Dies entspricht einer Quote von 47,6 Prozent in Bezug auf die Gesamtheit aller erfassten periprothetischen Infektionen. In weiteren 36 Fällen wurde der Befund eines negativen kulturellen Erregernachweises übermittelt, dies entspricht einer Quote von 5 Prozent. In den übrigen 343 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen wurde klinischerseits keine Angabe hinsichtlich mikrobiologischer Befunde übermittelt (47,4 Prozent).

4.4.1 Häufigkeit verschiedener Erregergruppen

Prozentuale Häufigkeitsangaben beziehen sich im Folgenden auf den Anteil an der Gesamtzahl geführter Erregernachweise. Diese Anzahl entspricht 344 Fällen.

Hinsichtlich der Übermittlung mikrobiologischer Befunde im Rahmen periprothetischer Infektionen nehmen Gram-positive Erregerspezies den größten Stellenwert ein. Ihr relativer Anteil an der Gesamtheit der übermittelten Erregernachweise beläuft sich auf 90,1 Prozent. Gram-negative Erregerspezies wurden lediglich in 25 Fällen nachgewiesen, was einem relativen Anteil von 7,3 Prozent entspricht. In weiteren 9 Fällen periprothetischer Infektionen wurde der Nachweis von Pilzen registriert (2,6 Prozent). Betrachtet man einzelne Erregergattungen dominieren Staphylokokken deutlich mit 218 Nennungen entsprechend einem relativen Anteil von 63,4 Prozent. Die übrigen Erregergattungen wurden im Vergleich seltener nachgewiesen und unterscheiden sich zudem in geringerem Ausmaß hinsichtlich ihrer relativen Häufigkeit. Am zweithäufigsten wurde die Gattung der Propionibakterien nachgewiesen, hier wurden 34 Fälle registriert was einem Anteil von 9,9 Prozent am Gesamtkollektiv entspricht. Geteilt am dritthäufigsten wurden Streptokokken beziehungsweise Enterokokken in jeweils 21 Fällen nachgewiesen, ihr relativer Anteil beläuft sich dementsprechend auf jeweils 6,1 Prozent. In der Fraktion der Gram-negativen Erregerspezies sind mehrere Erregergattungen enthalten, am häufigsten wurde hier *Escherichia coli* mit 9 nachgewiesenen Fällen registriert (36

Prozent der Fälle aller Nachweise Gram-negativer Erreger). Aus Gründen einer verbesserten Übersichtlichkeit wurden unter dem Begriff „Sonstige“ in diesem Zusammenhang alle bakteriellen Gram-positiven Erreger beziehungsweise Erreger mit variablem Gram-Verhalten subsummiert, welche nicht zu den Gattungen der Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken oder Propionibakterien zugehörig sind. In dieser Gruppe wurden insgesamt 16 weitere Erregernachweise registriert, ihr relativer Anteil beträgt demnach 4,6 Prozent. Differenziert man zwischen aeroben und anaeroben Erregerspezies beläuft sich der Anteil der Anerobier auf 11 Prozent. Dieser relative Anteil entspricht konkret 38 Erregernachweisen.

Erreger	Häufigkeit	Prozent	Gültige Pro- zente	Kumulierte Prozente
Staphylokokken	218	63,4	63,4	63,4
Propionibakterien	34	9,9	9,9	73,3
Enterokokken	21	6,1	6,1	79,4
Streptokokken	21	6,1	6,1	85,5
Gram-negativ	25	7,3	7,3	92,8
Pilze	9	2,6	2,6	95,4
Sonstige	16	4,6	4,6	100
Gesamt	344	100	100	

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung nachgewiesener Erregerspezies bei periprothetischen Gelenkinfektionen

Eine Nennung mehrerer Erreger im Sinne einer Mischinfektion wurde in 30 Fällen registriert, dies entspricht einem relativen Anteil von 8,7 Prozent an der Gesamtheit der übermittelten mikrobiologischen Befunde. In 8 Fällen wurde klinischerseits zudem der Nachweis eines multiresistenten Erregers übermittelt (2,3 Prozent). Hierbei handelte es

sich in 5 Fällen um einen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA), in weiteren 2 Fällen um Multiresistente gramnegative Stäbchen mit Resistenz gegenüber 3 Antibiotikagruppen (3-MRGN). Die 3-MRGN-Fälle verteilen sich konkret auf einen Fall mit Nachweis von *Klebsiella species* mit Produktion von Extended Spectrum Beta-Laktamase (ESBL) sowie einen Fall mit Nachweis von *Serratia species*. Darüber hinaus gelang in einem weiteren Fall der Nachweis von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).

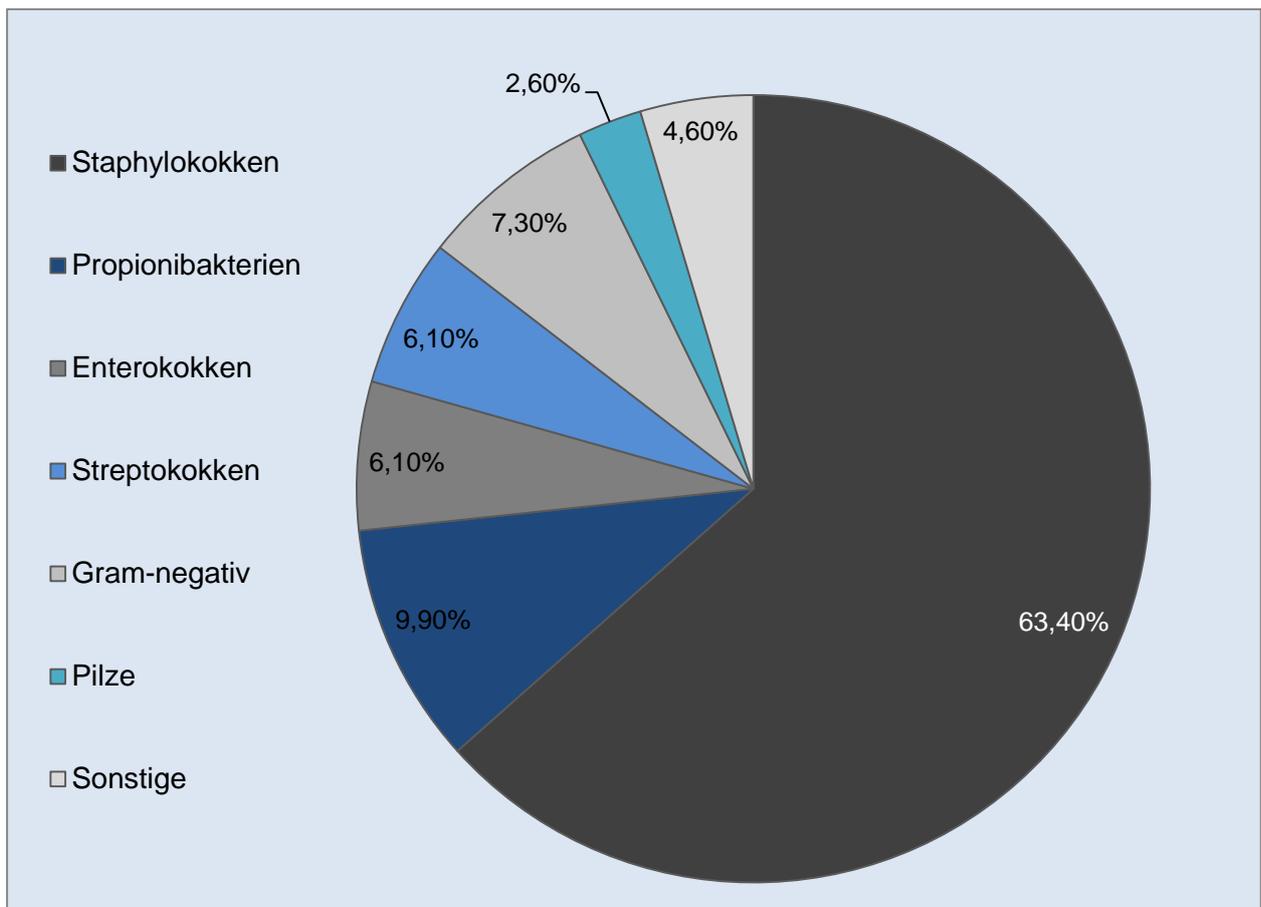


Abbildung 15: Relative Häufigkeitsverteilung verschiedener Erregerspezies im Kontext periprothetischer Gelenkinfektionen

4.4.2 Zusammensetzung des Erregerspektrums der Gruppe Staphylokokken

Die Gruppe der Staphylokokken ist mit 218 Fällen respektive 63,4 Prozent die am häufigsten nachgewiesene Erregergattung im Rahmen periprothetischer Gelenkinfektionen. Die hierbei am häufigsten genannte Erregerart war *Staphylococcus epidermidis* mit 110 Nennungen. Dies entspricht 50,5 Prozent aller Staphylokokken-Fälle. Am zweithäufigsten wurde *Staphylococcus aureus* nachgewiesen, ein entsprechender Erregernachweis konnte in 51 Fällen geführt werden. Bezogen auf die Gesamtheit aller Staphylokokken-Infektionen im untersuchten Kollektiv entspricht dies einem relativen Anteil von 23,4 Prozent. Dabei wurde in 5 Fällen eine erhöhte Erregerresistenz gegenüber antibiotischen Wirkstoffen im Sinne einer MRSA-Infektion festgestellt. *Staphylococcus capitis* kommt auf 16 Nennungen (7,3 Prozent), sonstige Staphylokokken-Spezies wurden lediglich in einstelligen Fallzahlen nachgewiesen. So konnte *Staphylococcus lugdunensis* in 7 Fällen detektiert werden, *Staphylococcus hominis* zeigte sich in 6 weiteren Fällen periprothetischer Infektionen als Erreger verantwortlich. Insgesamt wurden 12 verschiedene Staphylokokken-Spezies registriert. In 11 Fällen wurde lediglich der Nachweis von Staphylokokken ohne nähere Spezifizierung übermittelt, diese Fälle wurden als Nachweis von „*Staphylococcus species*“ gekennzeichnet.

Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Verhaltens in Bezug auf die Koagulase-Reaktion entfallen 154 Fälle auf Koagulase-negative Staphylokokken. Diese Summe entspricht einem relativen Anteil von 70,6 Prozent an allen nachgewiesenen Staphylokokken-Infektionen im Kollektiv. Die überwiegende Mehrzahl dieser Fälle entfällt auf *Staphylococcus epidermidis* (110 Fälle entsprechend 71,4 Prozent aller nachgewiesenen Koagulase-negativen Staphylokokken). Des Weiteren wurden in diesem Kontext 4 Fälle einer Infektion mit *Staphylococcus haemolyticus* nachgewiesen.

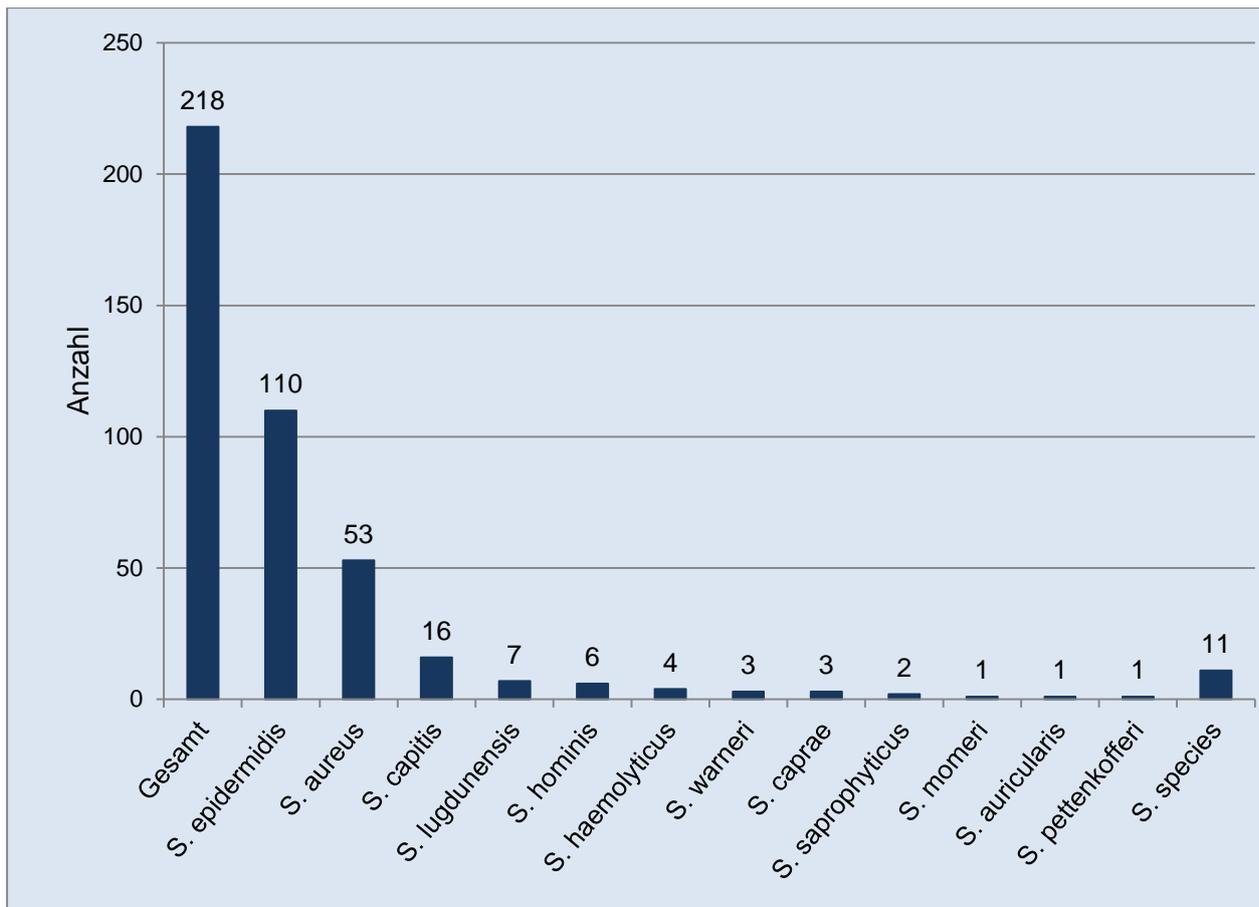


Abbildung 16: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Staphylokokken verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen

4.4.3 Zusammensetzung des Erregerspektrums der Gruppe Streptokokken

Die Gruppe der Streptokokken stellt mit 21 nachgewiesenen Fällen beziehungsweise einem relativen Anteil von 6,1 Prozent gemeinsam mit der Gruppe der Enterokokken die am dritthäufigsten registrierte Erregergattung dar. Dabei wurde in 9 Fällen lediglich der mikrobiologische Nachweis von Streptokokken ohne nähere Subtypisierung übermittelt, diese Fälle wurden im Folgenden als „Streptococcus species“ bezeichnet. Darüber hinaus konnten 8 verschiedene Streptokokken-Spezies nachgewiesen werden. Streptococcus agalactiae, ein Vertreter der Beta-hämolisierenden Streptokokken der Sero-Gruppe B und klassischer Erreger von Wundinfektionen, konnte in 4 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen nachgewiesen werden. Streptococcus mitis wurde in 2 weiteren Fälle erfasst. 6 weitere Streptokokken-Spezies wurden jeweils lediglich in einem Fall nachgewiesen.

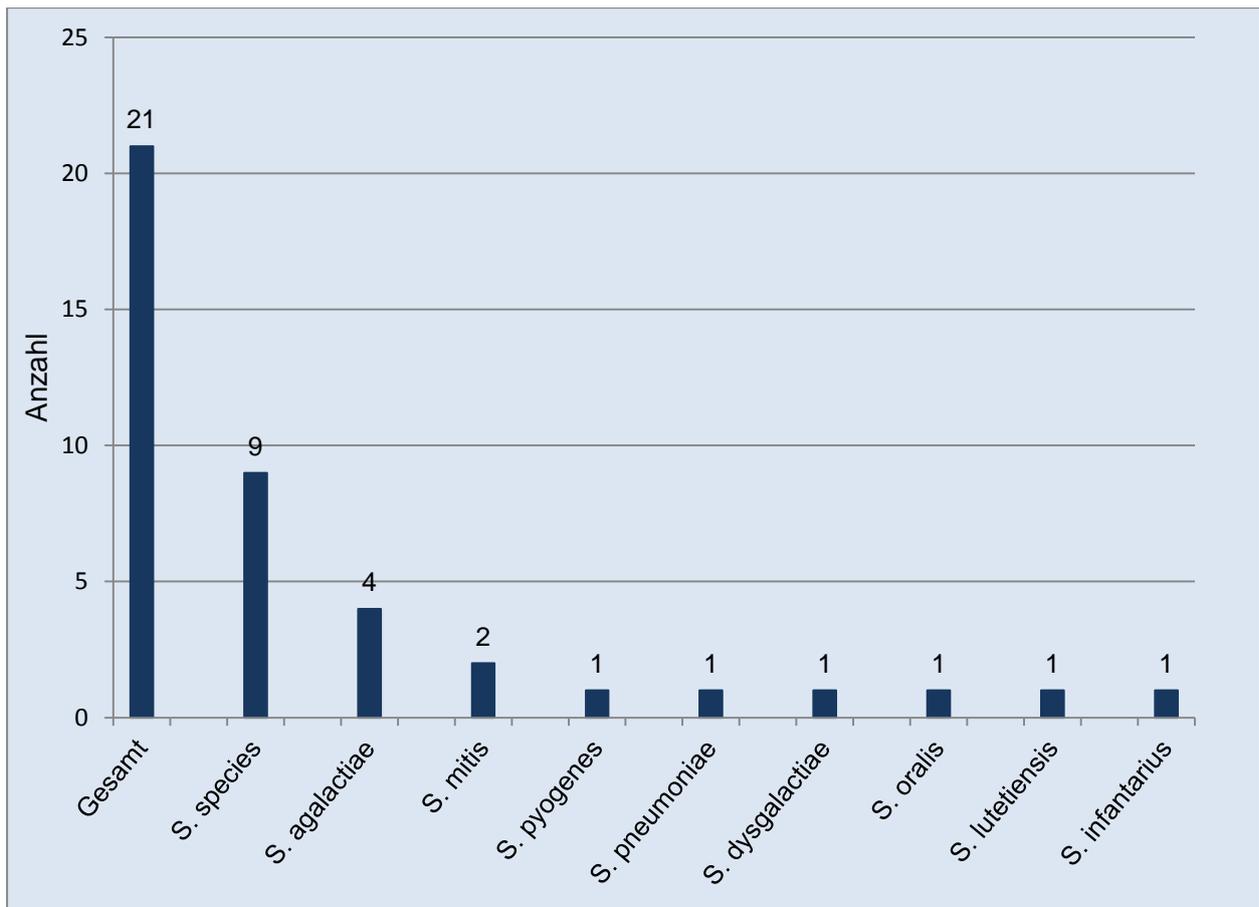


Abbildung 17: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Streptokokken verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen

4.4.4 Zusammensetzung des Erregerspektrums der Gruppe Enterokokken

Enterokokken konnten in 21 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen nachgewiesen werden und stellen mit einem relativen Anteil von 6,1 Prozent damit die geteilt am dritthäufigsten nachgewiesene Erregergruppe dar. In 5 dieser 21 Fälle wurde lediglich der Nachweis von Enterokokken ohne weitere Subtypisierung übermittelt, diese Fälle wurden im Folgenden als „Enterococcus species“ bezeichnet. Darüber hinaus wurden 3 verschiedene Enterokokken-Spezies registriert. Am häufigsten gelang dabei der Nachweis von *Enterococcus faecalis*, hier konnten 11 Fälle erfasst werden. *Enterococcus faecium* konnte in 4 weiteren Fällen nachgewiesen werden, in einem dieser Fälle wurde zudem eine erhöhte Erregerresistenz gegenüber antibiotischen Wirkstoffen im Sinne einer VRE-Infektion festgestellt. In einem weiteren Fall gelang der Nachweis von *Enterococcus caecorum*.

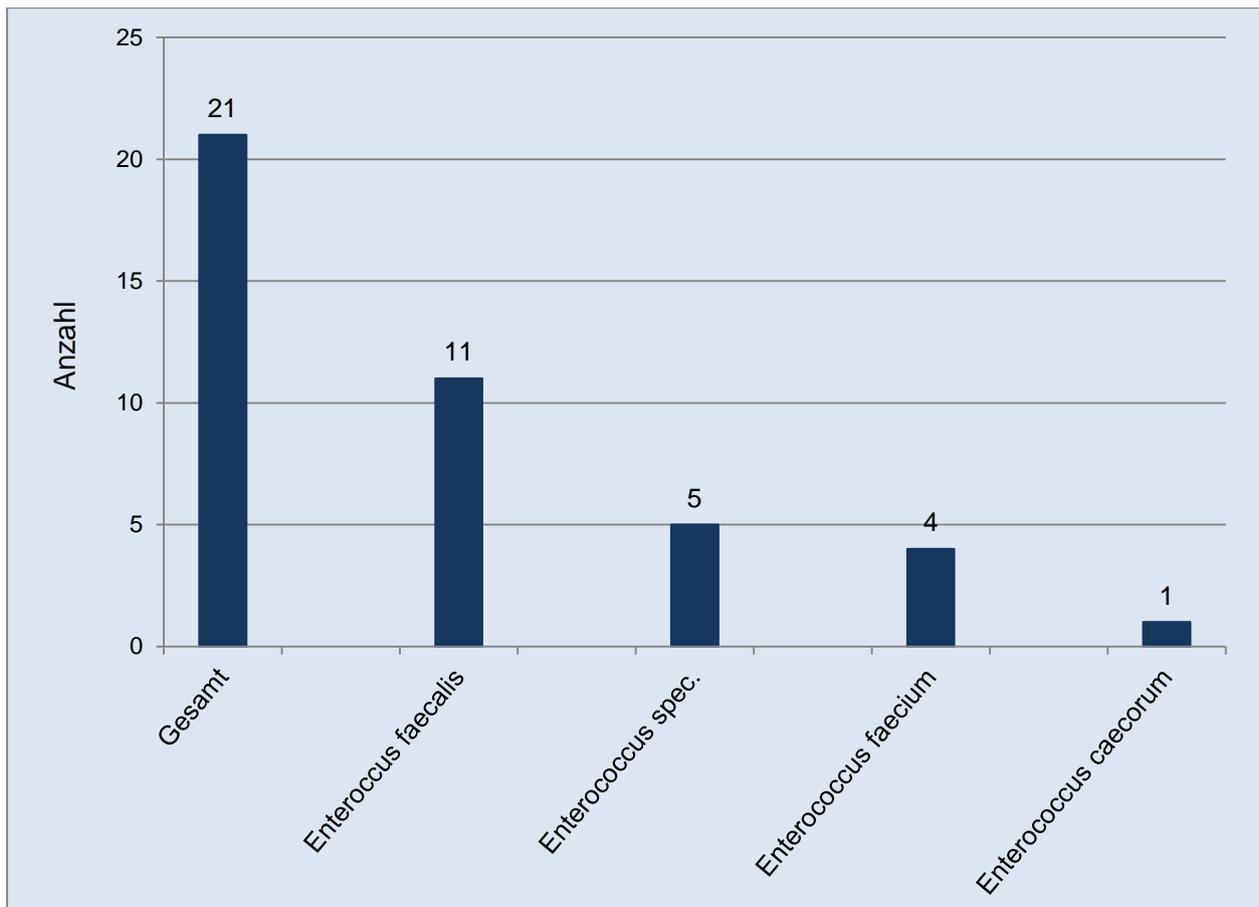


Abbildung 18: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Enterokokken verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen

4.4.5 Gram-negative Erreger

Gram-negative Erregerspezies wurden in 25 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen nachgewiesen, ihr relativer Anteil am Gesamtkollektiv beträgt demnach 7,3 Prozent. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 8 verschiedene Erregergattungen erfasst. Am häufigsten wurde hierbei die Spezies *Escherichia coli* mit 9 detektierten Fällen nachgewiesen (36 Prozent der durch Gram-negative Erreger verursachten Infektionen). Am zweithäufigsten gelang der Nachweis von *Proteus mirabilis*, hier wurde in 4 Fällen ein entsprechender Erregernachweis erbracht. Erreger der Gattung *Klebsiella* konnten in 3 Fällen nachgewiesen werden, dabei wurde in 2 Fällen der Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* übermittelt, in einem weiteren Fall wurde lediglich der Nachweis von *Klebsiella* ohne weitere Subtypisierung erfasst. In einem der Fälle mit Nachweis von *Klebsiella pneumoniae* wurde zudem eine erhöhte Erregerresistenz gegenüber antibio-

tischen Wirkstoffen im Sinne einer 3-MRGN-Infektion festgestellt. Bakterielle Erreger der Gattung *Enterobacter* wurden ebenfalls in 3 Fällen nachgewiesen, dabei wurde jeweils einmal der Nachweis von *Enterobacter aerogenes* sowie *Enterobacter cloacae* übermittelt, in einem weiteren Fall wurde lediglich der Nachweis von *Enterobacter* ohne weitere Subtypisierung erfasst. Jeweils in 2 Fällen gelang der Nachweis von *Acinetobacter species* beziehungsweise von *Pseudomonas aeruginosa*. Auf jeweils 1 Nennung kommen zudem Erreger der Gattung *Serratia* beziehungsweise der fakultativ-pathogene, ubiquitär-vorkommende Umweltkeim *Stenotrophomonas maltophilia*.

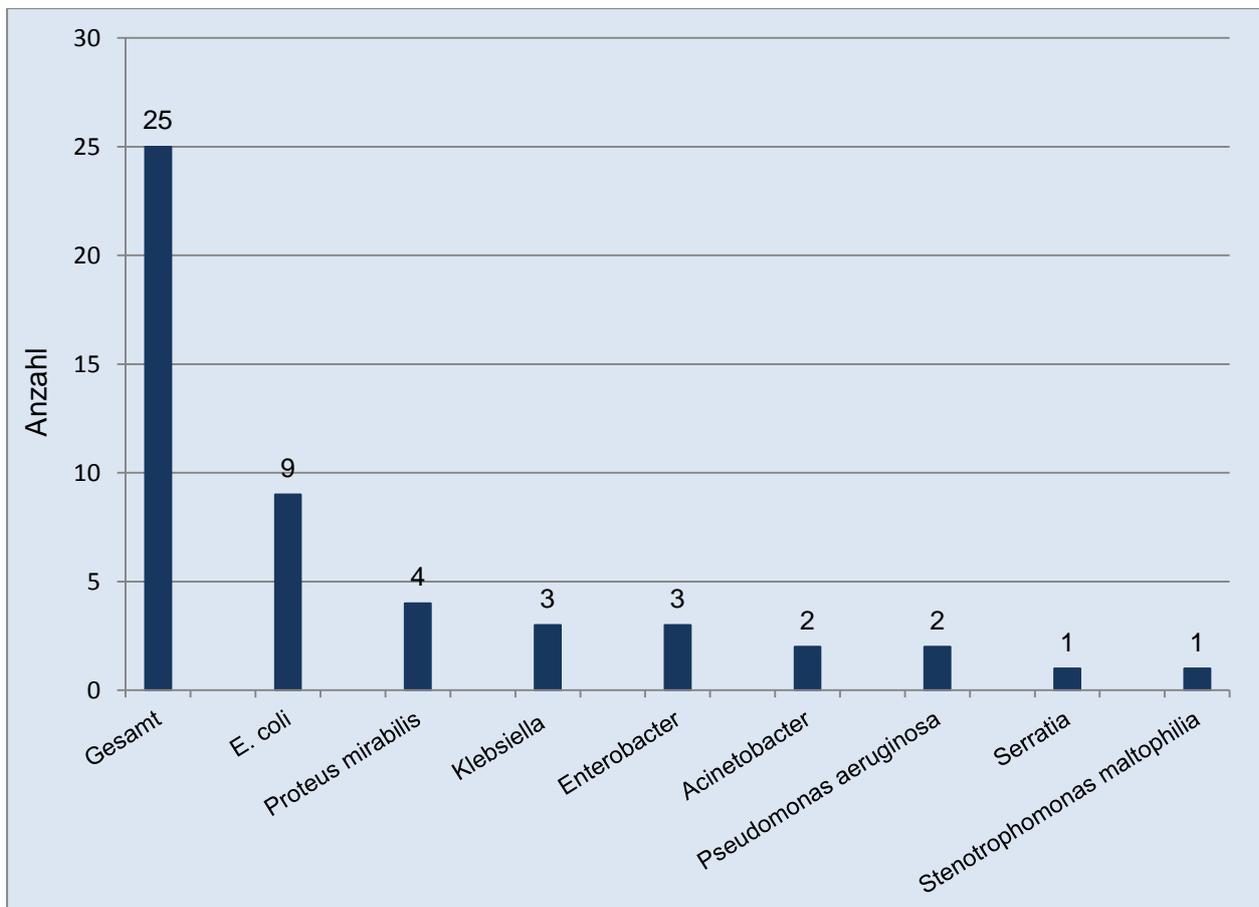


Abbildung 19: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Gram-negative Bakterien verursachten periprosthetischen Gelenkinfektionen

4.4.6 Anaerobier

Im Rahmen dieser Arbeit wurden der Gruppe der anaeroben Bakterien 4 verschiedene Erregergattungen zugeordnet. Teilweise gelten auch Erregerspezies, welche nicht unter der Gruppe der Anaerobier aufgeführt, sind als fakultativ-anaerob. Somit wurden hier Bakterien in einer Gruppe zusammengefasst welche gemeinhin als obligat-anaerob gelten, wenngleich einschränkend festgehalten werden muss dass die Gattung der Propionibakterien teilweise auch als mikroaerophil charakterisiert wird.

In Summe wurden 38 verschiedene Erregernachweise der Gruppe der Anaerobier zugeordnet, dies entspricht einem relativen Anteil am Gesamtkollektiv der übermittelten Erregernachweise von 11 Prozent. In der Gruppe der Anaerobier dominiert dabei eindeutig die Gattung der Propionibakterien mit 34 Nennungen entsprechend einem Anteil von 89,5 Prozent. Hierbei wurde in 23 Fällen der Nachweis von *Propionibacterium acnes* übermittelt. In 9 Fällen wurde lediglich der Nachweis von Propionibakterien ohne weitere Subtypisierung erfasst, diese Fälle wurden im Folgenden als „*Propionibacterium species*“ bezeichnet. In 2 weiteren Fällen konnte zudem der Nachweis von *Propionibacterium avidum* erbracht werden.

Darüber hinaus wurden lediglich 2 Fälle mit Nachweis von *Finegoldia magna* sowie jeweils 1 Fall mit Nachweis von *Parvimonas micra* beziehungsweise *Leuconostoc mesenteroides* in dieser Gruppe registriert.

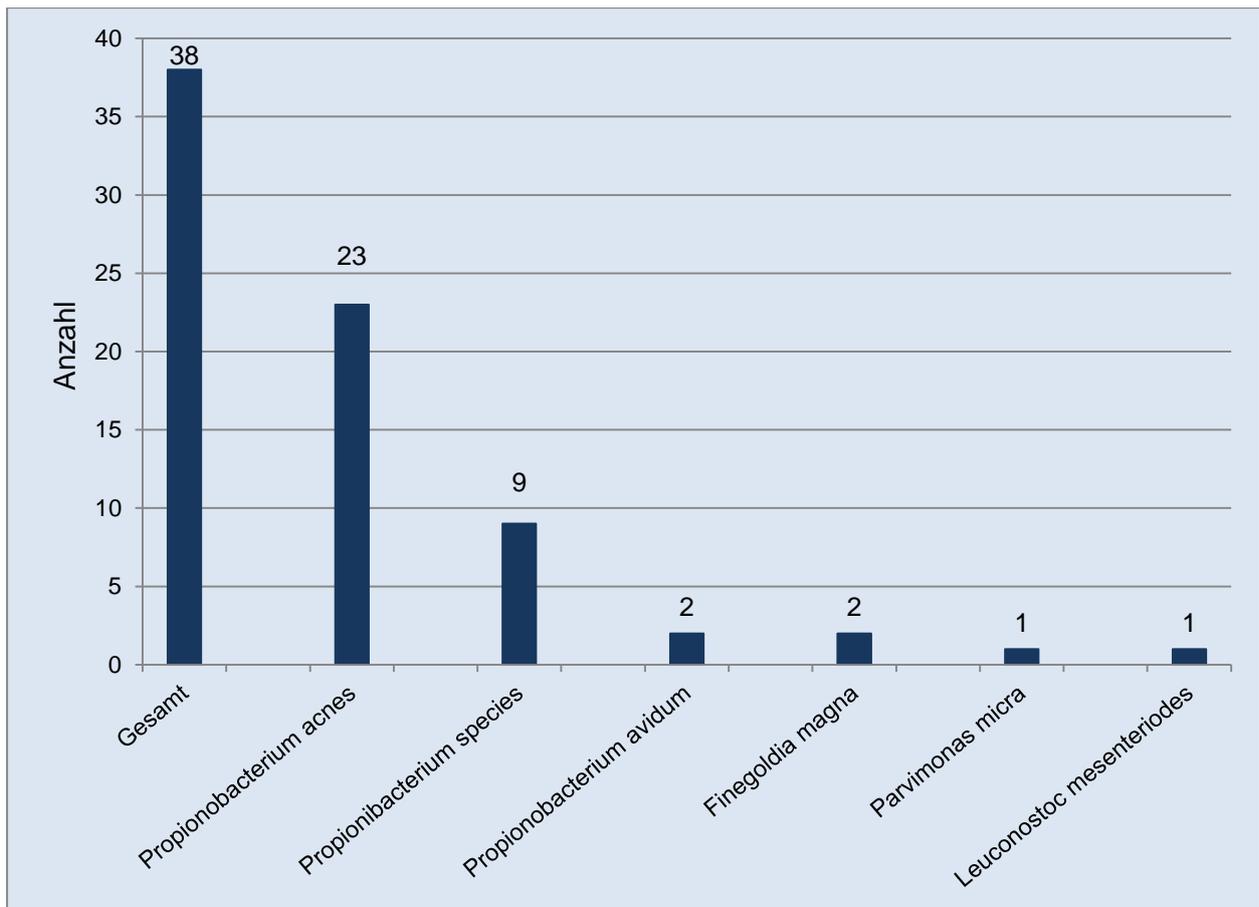


Abbildung 20: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Anaerobier verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen

4.4.7 Pilze

Der mikrobiologische Nachweis von mykotischen Erregern wurde in 9 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen übermittelt. Dies entspricht einem Anteil am Gesamtkollektiv von 2,6 Prozent. Der Großteil der Nachweise entfällt dabei auf Hefepilze der Gattung *Candida*, hier konnten insgesamt 8 Fälle registriert werden. Dabei wurde in 4 Fällen lediglich der Nachweis von *Candida* ohne weitere Subtypisierung übermittelt, diese Fälle wurden im Folgenden als „*Candida species*“ bezeichnet. Weiterhin gelang in 2 Fällen der Nachweis von *Candida parapsiloris*. Auf jeweils einen nachgewiesenen Fall kommen die Spezies *Candida albicans* beziehungsweise *Candida glabrata*. Darüber hinaus wurde lediglich in einem Fall der Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* registriert.

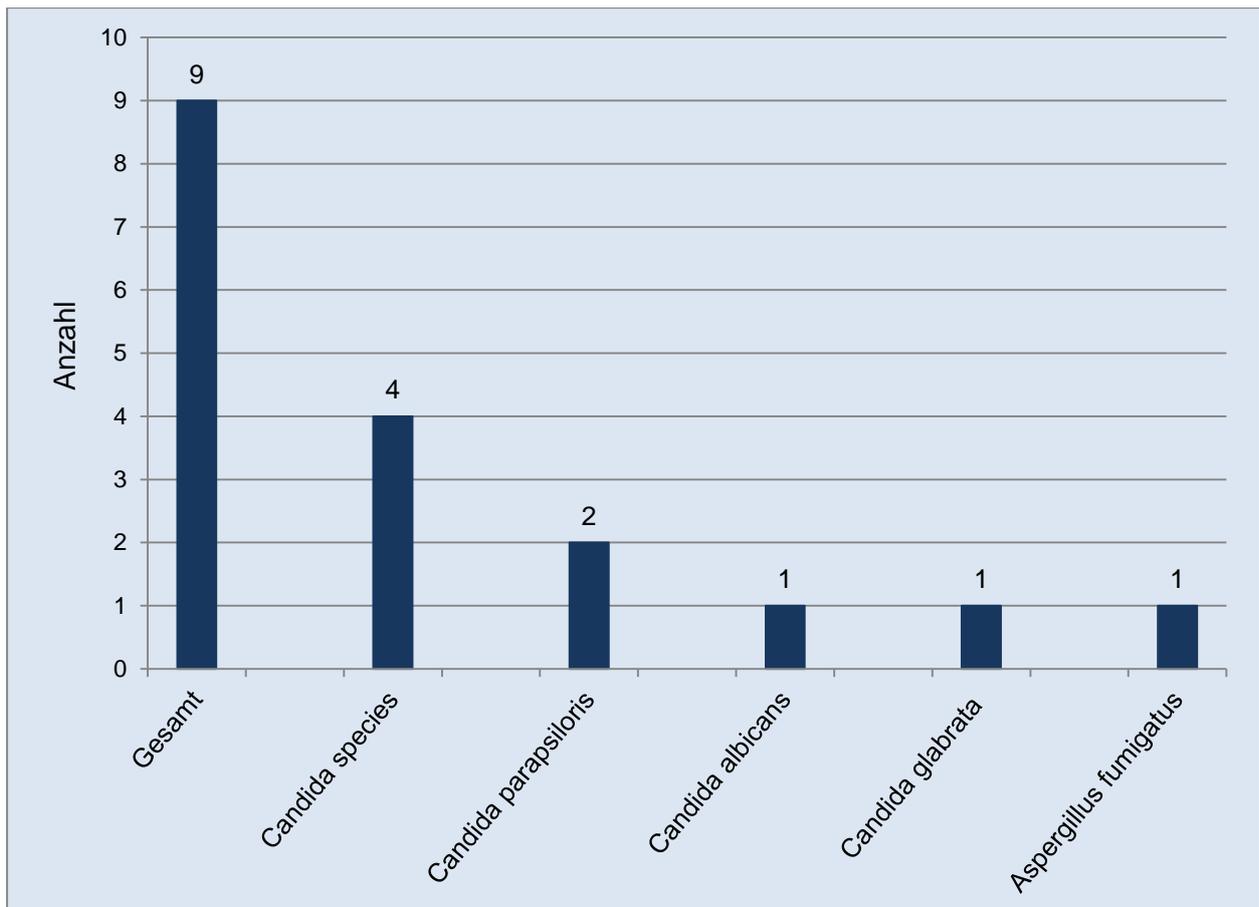


Abbildung 21: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch Pilze verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen

4.4.8 Sonstige Erreger

Unter dem Begriff der sonstigen Erreger werden im Rahmen dieser Arbeit alle Erreger, welche keiner der zuvor aufgelisteten Gruppen zugeordnet werden konnten, subsumiert. Es resultiert eine Anzahl von 12 registrierten Fällen entsprechend einem relativen Anteil am Gesamtkollektiv von 3,5 Prozent. 5 dieser Fälle entfallen auf den Nachweis von Erregern der Gattung der Corynebakterien. Hierbei handelte es sich in 4 Fällen um die Übermittlung des Nachweises von Corynebakterien ohne nähere Angaben hinsichtlich der vorliegenden Spezies. Diese Fälle wurden im Folgenden als „Corynebacterium species“ bezeichnet. In einem weiteren Fall wurde *Corynebacterium amycolatum* nachgewiesen.

In 2 Fällen gelang zudem der Nachweis von *Gemella haemolysans*, eines fakultativ-pathogenen Bakteriums mit positivem bis variablem Gramverhalten. In jeweils einem weiteren Fall konnten die Erreger *Bacillus subtilis*, *Brevibacterium casei*, *Abiotrophica defectiva* und *Micrococcus luteus* detektiert werden. Zudem wurde einmalig ein Erreger der Gattung *Granulicatella* ohne weitere Spezifizierung hinsichtlich der vorliegenden Spezies nachgewiesen.

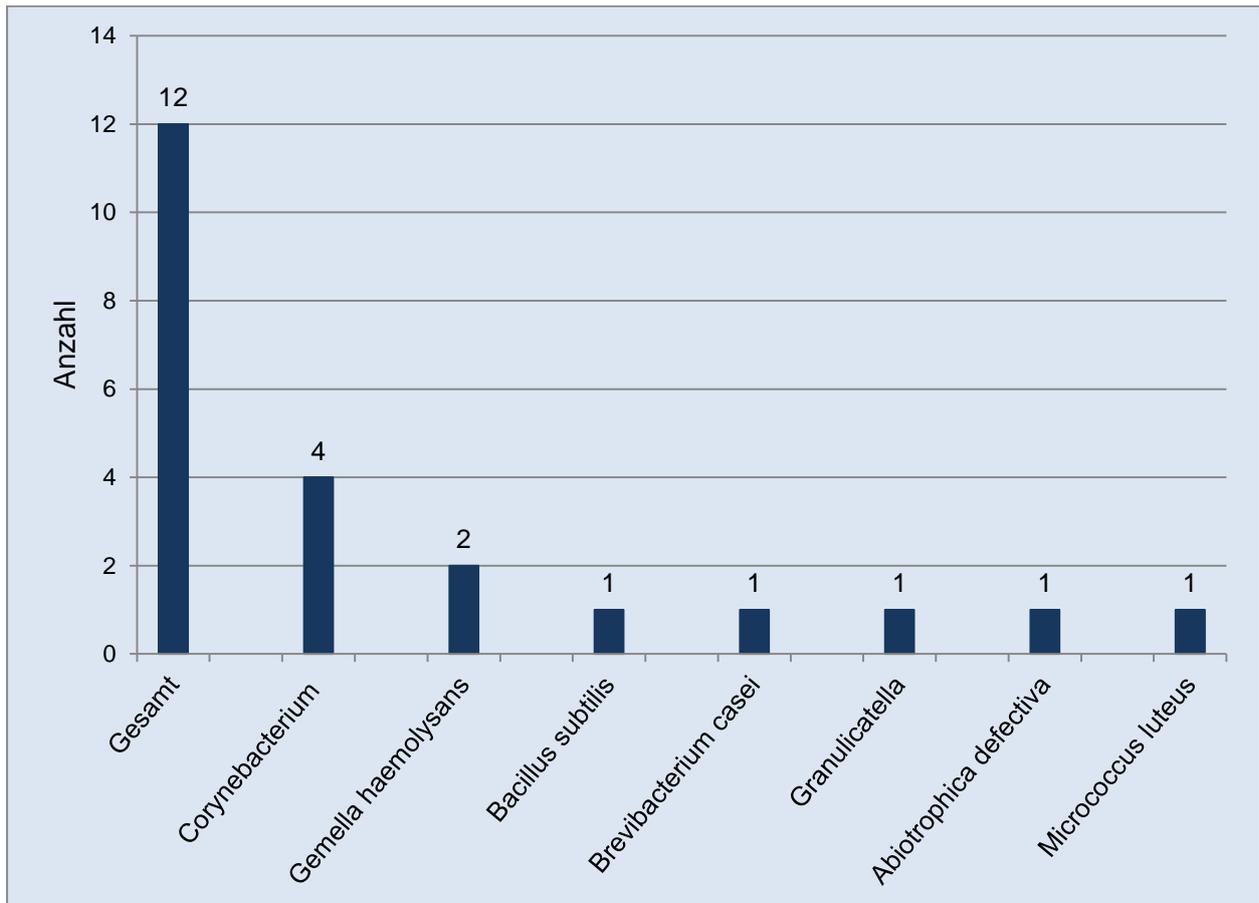


Abbildung 22: Zusammensetzung des Erregerspektrums der durch sonstige Bakterien verursachten periprothetischen Gelenkinfektionen

4.5 Periprothetische Neoplasien

Unter 4.000 untersuchten Fällen von Gelenkendoprothesenversagen wurden 3 Fälle periprothetischer Neoplasien detektiert [Keidel et al., 2020]. Diese Fälle werden gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation als SLIM-Typ VIII-Fälle bezeichnet.

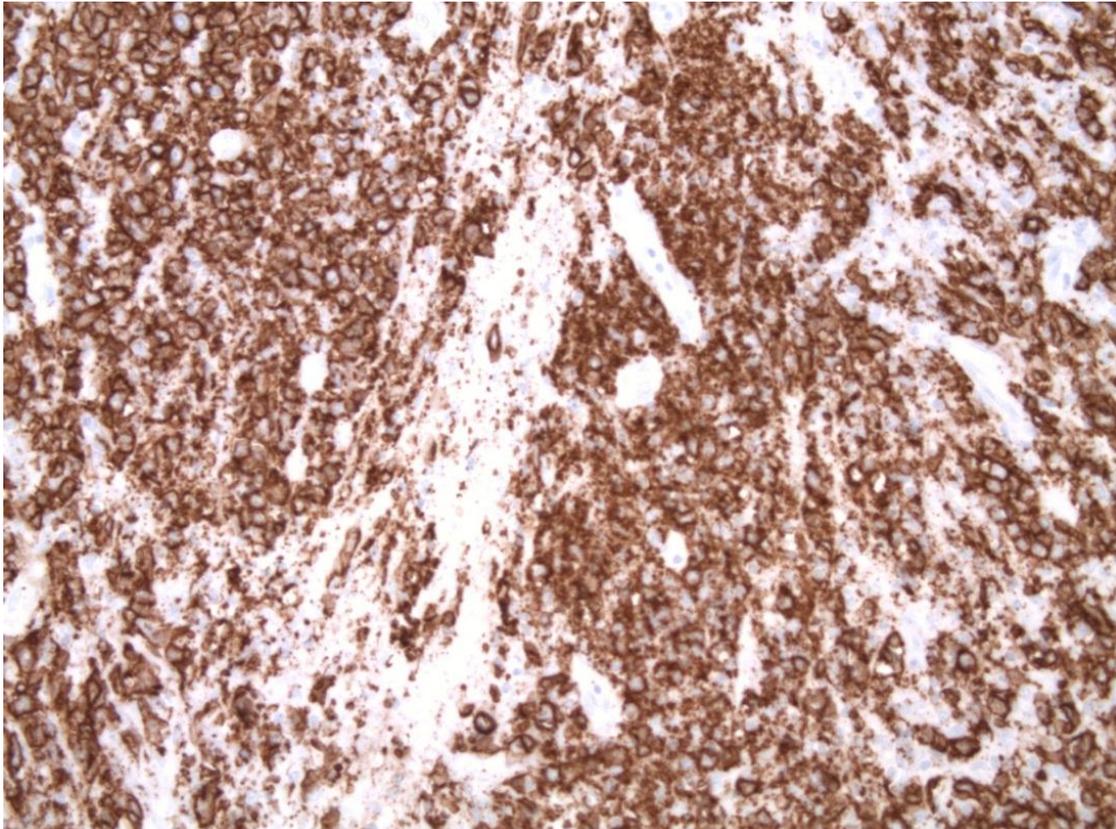


Abbildung 23: SLIM-Typ VIII. Immunhistochemischer Nachweis eines B-Zell-Lymphoms (Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, NOS) mit dichtgelagerten CD20-positiven Blasten eines periimplantären B-Zell-Lymphoms (Originalvergrößerung etwa 250-fach).

Patient 1

Hierbei handelt es sich um den Fall eines 72-jährigen männlichen Patienten. Nach einem Revisionseingriff im Bereich einer Gelenkendoprothese des Kniegelenkes wurde im Rahmen der anschließenden histopathologischen Begutachtung der Befund eines diffus-großzelligen B-Zell-Lymphoms (ICD-10: C83.3; ICD-O-3: 9680/3) erhoben. Die endoprothetische Standzeit betrug in diesem Fall 2 Jahre.

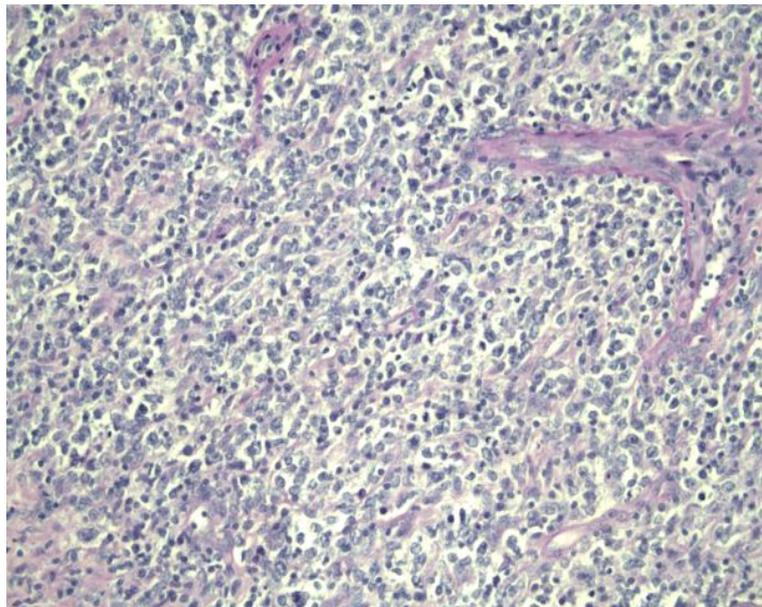


Abbildung 24: Diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom, PAS-Reaktion, Originalvergrößerung etwa 200-fach [Keidel et al., 2020];
Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

Patient 2

In einem weiteren Fall wurde bei einer 80-jährigen weiblichen Patientin ein Revisions-eingriff im Bereich einer Endoprothese des Hüftgelenkes durchgeführt. Im Rahmen der anschließenden histopathologischen Diagnostik konnte der Nachweis eines kleinzelligen B-Zell-Lymphoms (ICD-10: C91.1; ICD-O-3: 9670/3) erbracht werden. Ferner wurde in diesem Fall von Seiten des einsendenden Klinikums berichtet, dass bei der Patientin eine chronisch-lymphatische Leukämie (B-CLL, ICD-10: C91.1; ICD-O-3: 9820/3) in der Vorgeschichte festgestellt wurde. Eine endoprothetische Standzeit wurde in diesem Fall

nicht übermittelt.

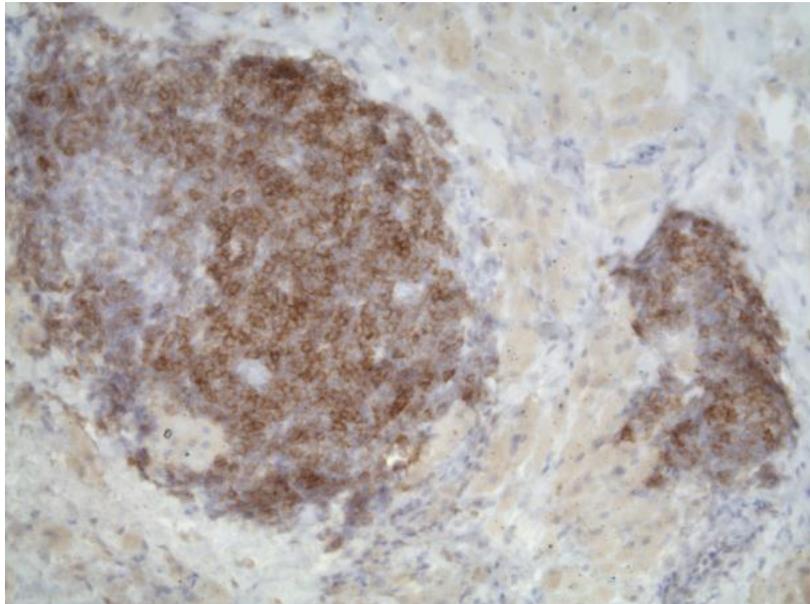


Abbildung 25: Kleinzelliges B-Zell-Lymphom, indirekte Immunhistochemie mit Positivität gegenüber CD23, Originalvergrößerung etwa 200-fach [Keidel et al., 2020]; Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

Patient 3

In diesem Fall handelt es sich um einen 85-Jährigen männlichen Patienten. Nach intraoperativer Gewinnung einer Gewebeprobe im Rahmen eines Revisionseingriffes im Bereich einer Endoprothese des Kniegelenkes zeigte sich histopathologisch der Befund eines anaplastischen großzelligen T-Zell-Lymphoms (ICD-10: C84.7; ICD-O-3: 9714/3). Die endoprothetische Standzeit betrug in diesem Fall 20 Jahre.

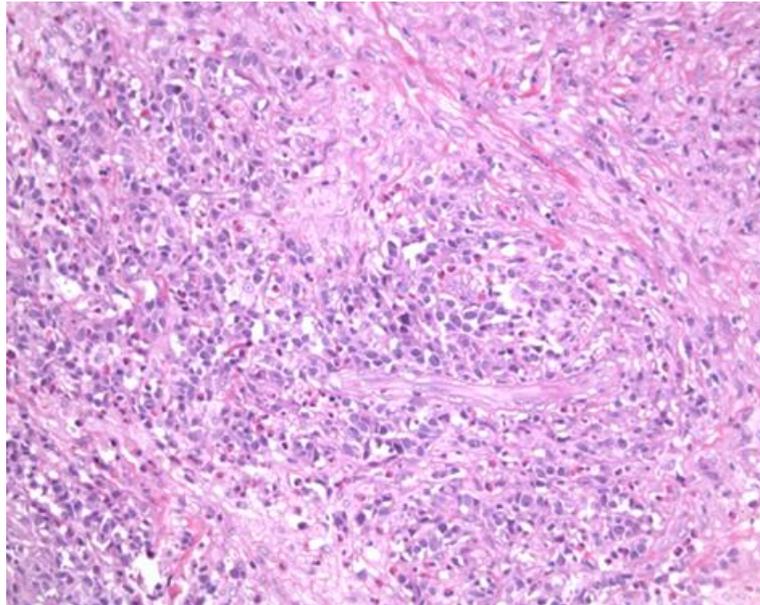


Abbildung 26: ACL-1-negatives, anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom, HE-Färbung, Originalvergrößerung etwa 200-fach [Keidel et al., 2020];
Lizenzgenehmigung Springer-Verlag

5 Diskussion

5.1 Häufigkeit verschiedener Ursachen für eine Gelenkendoprothesen-Dysfunktion

5.1.1 Die revidierte SLIM-Konsensus-Klassifikation

Das Bestreben, anhand definierter histomorphologischer Charakteristika der periprothetischen Membran eine standardisierte Befundung von Fällen einer Gelenkendoprothesenpathologie vorzunehmen, lässt sich auf nationaler Ebene bereits im Jahr 2004 erkennen [Morawietz et al., 2004]. Infolgedessen wurde im Jahr 2006 erstmals eine Konsensus-Klassifikation veröffentlicht, anhand derer in Form einer standardisierten histopathologischen Untersuchung der periprothetischen Membran eine Klassifikation in die sogenannten SLIM-Typen I (Abriebinduzierter Typ), II (Infektiöser Typ), III (Mischtyp) und IV (Indifferenztyp) erfolgte [Morawietz et al., 2006a].

Im Jahre 2009 wurden zudem die Begrifflichkeiten der Hypersensitivitätsreaktion sowie der Endoprothesen-assoziierten Arthrofibrose im Kontext der SLIM-Konsensus-Klassifikation eingehender thematisiert [Krenn et al., 2009]. Im Jahre 2014 wurde ein histopathologischer Partikelalgorithmus postuliert, der eine präzisere Beschreibung und Differenzierung sowohl endogener als auch fremder Partikel im Kontext einer einliegenden Gelenkendoprothese ermöglicht und damit insbesondere bezüglich der partikelinduzierten Abriebreaktion ein zusätzliches diagnostisches Instrument liefert. [Krenn et al., 2014b]. Diese Entwicklungen führten neben zusätzlichen Einflüssen zu einer Erweiterung der SLIM-Konsensus-Klassifikation, welche in Form der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation zusätzlich zu den bereits definierten SLIM-Typen I-IV die Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose (Typ V), die adverse Reaktion beziehungsweise Implantatallergie (Typ VI) sowie ossäre Pathologien (Typ VII) beinhaltet [Krenn et al., 2014a].

5.1.2 Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Subtypen

Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden Gewebeproben von 4.000 Patienten, bei denen ein Revisionseingriff an einer implantierten Gelenkendoprothese erfolgte, histo-

pathologisch analysiert und anhand dieser Analyse einem Subtyp gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation zugeordnet [Keidel et al., 2020]. Dabei wurden die partikel-induzierte Abriebreaktion (SLIM-Typ I; 39,4 Prozent) und der Indifferenztyp (SLIM-Typ IV; 28,8 Prozent) am häufigsten diagnostiziert. Der Indifferenztyp zeichnet sich in seiner Entstehung durch vielfältige ätiopathogenetische Faktoren aus, welche insbesondere biomechanischer sowie traumatischer Natur sein können und beispielsweise auf eine insuffiziente Osteointegration der Endoprothese, eine suboptimale Implantatpositionierung, intraartikuläre Blutungen und/oder periprothetische Frakturen zurückzuführen sein können. Wenn man die SLIM-Typen I und IV unter dem Gesichtspunkt einer funktionell-mechanischen Genese subsummiert, zeigen sich diese in mehr als der Hälfte der untersuchten Fälle (68,2 Prozent) für die Dysfunktion der Gelenkendothese im untersuchten Kollektiv verantwortlich.

Neben funktionell-mechanischen Einflüssen stellen periprothetische Infektionen in Form der SLIM-Typen II (14,4 Prozent) und III (3,7 Prozent) mit in Summe 18,1 Prozent die zweithäufigste Ursache der Entwicklung einer endoprothetischen Dysfunktion dar. Der tatsächliche Anteil periprothetischer Infektionen dürfte geringfügig höher liegen, da einzelne Fälle von Osteomyelitiden gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation dem SLIM-Typ VII der ossären Pathologien zugeordnet wurden. Alle weiteren Typen zeichnen sich durch ein im Vergleich zu den zuvor genannten Typen höheres Maß an Heterogenität hinsichtlich der jeweils zugrundeliegenden Ätiopathogenese aus. Diese SLIM-Typen stellen isoliert betrachtet einen jeweiligen relativen Anteil im einstelligen Prozentbereich. In Summe jedoch stellen die SLIM-Typen V, VI und VII mit 13,6 Prozent einen nicht vernachlässigbar kleinen Anteil an der Gesamtheit aller Ursachen für ein Implantatversagen. Die Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose (SLIM-Typ V) nimmt dabei in dieser Fraktion mit 9 Prozent den größten Stellenwert ein. Hypersensitivitätsreaktionen adverser oder allergischer Natur wurden in Form des SLIM-Typ VI in 3,6 Prozent festgestellt, ossäre Pathologien zeigten sich in lediglich einem Prozent aller Fälle für ein Implantatversagen verantwortlich. Es bleibt somit festzuhalten dass die Faktoren Abrieb beziehungsweise Verschleiß, verschiedenste biomechanische Einflüsse und mikrobielle Infektion die überwiegende Mehrheit aller Fälle eines Implantatversagens im untersuchten Kollektiv bedingen (86,3 Prozent).

Vergleicht man diese Daten mit bereits publizierten Daten zur Häufigkeitsverteilung verschiedener histopathologischer Befunde beziehungsweise entsprechender klinischer Äquivalente im Kontext eines Implantatversagens finden sich auf den ersten Blick durchaus divergente Verteilungsmuster. In einer von Morawietz et al. [Morawietz et al., 2006b] durchgeführten Studie wurden 370 Fälle analysiert, bei denen es im Rahmen einer einliegenden Gelenkendoprothese zu einer Revisionsoperation kam. Aus der nachfolgenden histopathologischen Analyse der periprothetischen Membran ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung gemäß der SLIM-Konsensus-Klassifikation: SLIM-Typ I: 54,3 Prozent; SLIM-Typ II: 19,7 Prozent; SLIM-Typ III: 5,4 Prozent; SLIM-Typ IV: 15,4 Prozent. 5,1 Prozent der untersuchten Fälle konnten dabei keinem der genannten SLIM-Typen zugeordnet werden. Vergleicht man die Daten von Morawietz et al. [Morawietz et al., 2006b] mit den Resultaten des im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Kollektivs, muss zunächst berücksichtigt werden dass zum Zeitpunkt der Arbeit von Morawietz et al. noch keine revidierte SLIM-Konsensus-Klassifikation als Befundungsgrundlage zur Verfügung stand und daher lediglich eine Einteilung in die SLIM-Typen I bis IV erfolgte. Unter diesem Gesichtspunkt ist der Umstand eines höheren relativen Anteils der partikel-induzierten Abriebreaktion (54,3 Prozent im Vergleich zu 39,4 Prozent) insofern nachvollziehbar, als dass das histomorphologische Bild einer Typ I-Reaktion bei Vorhandensein zusätzlicher Kriterien gemäß der revidierten SLIM-Konsensus-Klassifikation zur Diagnose eines alternativen SLIM-Typs führen kann. So führt beispielweise das Vorhandensein eines makrophagen- und/oder lymphozytenreichen Infiltrates in Kombination mit granulomatösen Formationen auf dem Boden einer partikel-induzierten Abriebreaktion gegebenenfalls zur Diagnosestellung einer advers-entzündlichen Hypersensitivitätsreaktion (SLIM-Typ VI), während die Kombination einer Typ I-Reaktion mit signifikanten fibrotischen Veränderungen zu einer Klassifizierung als Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose (SLIM-Typ V) führen kann [Krenn et al., 2014a].

5.1.3 Klinische Daten zur Häufigkeit verschiedener Ursachen einer Gelenkendoprothesen-Dysfunktion

Der operative Gelenkersatz durch die Implantation einer Endoprothese ist in Deutschland ein häufig durchgeführter Eingriff. So wurden im Jahr 2017 in Deutschland allein circa 448.000 Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen registriert [ERPD, 2017]. Die An-

zahl an Revisionsoperationen bezifferte sich laut Qualitätsbericht des IQTIG für das Jahr 2017 auf circa 45.000 Eingriffe Hüftgelenk und Kniegelenk betreffend, was einem relativen Anteil von circa 10,2 Prozent an der Gesamtheit aller gelenkendoprothetischen Eingriffe entspricht [IQTIG, 2017a; IQTIG, 2017b]. Dem zunehmenden Stellenwert der Gelenkendoprothetik Rechnung tragend wurde im Jahr 2011 auf nationaler Ebene das Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) gegründet. Die Gründung dieses größten europäischen Prothesenregisters geht auf die Initiative der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) zurück. Dabei werden in Kooperation mit den gesetzlichen Krankenkassen, den kooperierenden Kliniken sowie Vertretern industrieller Verbände systematisch Daten zusammengetragen und ausgewertet. Zielsetzung des EPRD ist die Steigerung der Qualität der gelenkendoprothetischen Versorgung auf der Grundlage einer Datenbank, nach eigener Aussage insbesondere in Form einer Reduktion der Häufigkeit von Revisionsoperationen [EPRD, 2017]. Für das Jahr 2017 wurden auf diese Weise circa 280.000 gelenkendoprothetische Eingriffe registriert, was bezogen auf die Gesamtheit aller Eingriffe dieser Art einem Erfassungsanteil von ungefähr 63 Prozent entspricht [EPRD, 2017]. Bezüglich der Anzahl an Revisionsoperationen wurden circa 29.000 Eingriffe Hüft- und Kniegelenke betreffend registriert, was einem relativen Anteil von 64 Prozent an den 2017 in Deutschland durchgeführten endoprothetischen Revisionseingriffen an diesen Gelenken entspricht [EPRD, 2017].

Der häufigste Grund, der laut EPRD Jahresbericht 2017 zu Folgeeingriffen am Hüftgelenk führt, ist die Lockerung der Endoprothese mit einem Anteil von 34,4 Prozent [EPRD, 2017]. Am zweithäufigsten werden periprothetischen Infektionen (18,9 Prozent) als Ursache für eine Revisionsoperation angegeben. Es folgen Luxationen (12,2 Prozent), periprothetische Frakturen (11,6 Prozent) und Implantatverschleiß (8,2 Prozent). Eine Osteolyse der periimplantären Knochenanteile ohne Lockerung der Endoprothese wird in 1 Prozent aller Fälle als Revisionsgrund genannt. Der Anteil sonstiger Ursachen wird auf 7,9 Prozent beziffert. Die häufigsten Gründe für Folgeeingriffe am Kniegelenk unterscheiden sich laut EPRD Jahresbericht 2017 [EPRD, 2017] kaum von den Daten zum Hüftgelenk. So wird der Anteil von Implantatlockerungen auf 31,8 Prozent beziffert, gefolgt von Infektionen (22,3 Prozent), sonstigen Ursachen (11 Prozent), Bandinstabilität (9,9 Prozent), Implantatverschleiß (6,4 Prozent) und periprothetischen Frakturen (3,1 Prozent). Der Anteil einer Osteolyse ohne Implantatlockerung wird auf 1,2 Prozent beziffert.

Die Kategorie der sonstigen Ursachen wird dabei nicht näher spezifiziert. Eine Aussage über die Häufigkeit implantatallergischer Reaktionen in Zusammenhang mit Ursachen für Revisionsoperationen wird nicht getroffen. Über das Auftreten periimplantärer Neoplasien wird ebenfalls nicht explizit berichtet.

In der Bundesauswertung des Jahres 2017 des Institutes für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) werden ebenfalls die Häufigkeiten verschiedener Indikationen zu Wechseloperationen von Gelenkendoprothesen untersucht. Das Hüftgelenk betreffend wird der Anteil mechanischer Komplikationen hier auf 67,6 Prozent beziffert, während Infektionen beziehungsweise entzündliche Reaktionen mit einer relativen Häufigkeit von 31,7 Prozent angegeben werden [IQTIG, 2017a]. Bezüglich mechanischer Komplikationen werden unter anderem die Endoprothesen-Luxation beziehungsweise eine Subluxation mit 18,2 Prozent und die periprothetische Fraktur mit 19 Prozent aufgeführt [IQTIG, 2017a]. Bezüglich der Beteiligung einer Abriebreaktion an der Indikationsstellung zur Revisionsoperation wird lediglich der Punkt „Isolierter Inlay- oder Kopfwechsel und Implantatabrieb/-verschleiß“ genannt, dessen relative Häufigkeit auf 6,8 Prozent beziffert wird. Im erweiterten Kontext eines Abrieb-bedingten Verschleißprozesses kann jedoch auch der Punkt Implantatbruch (3,3 Prozent) eingeordnet werden.

Auch in Bezug auf Wechseloperationen von Kniegelenkprothesen liefert das IQTIG ähnliche Daten [IQTIG, 2017b]. Hier wird der Anteil mechanischer Komplikationen als Ursache für eine Wechseloperation auf 65,1 Prozent beziffert, während Infektionen und entzündliche Reaktionen mit einer relativen Häufigkeit von 32,9 Prozent aufgeführt werden. Unter den mechanischen Komplikationen werden hier unter anderem der Substanzverlust im Bereich von Femur und/oder Tibia mit 19,1 Prozent, periprothetische Frakturen mit 5,2 Prozent und Luxationen beziehungsweise Subluxationen mit 3,6 Prozent aufgelistet. Der Anteil abriebbedingter Inlaydefekte wird bei isoliertem Inlaywechsel auf 8,5 Prozent beziffert, ein Implantatbruch auf 1,5 Prozent.

5.2 Zusammenhang zwischen Prothesenstandzeit und SLIM-Typ

Die Standzeit einer Gelenkendoprothese bezeichnet gemeinhin den Zeitraum zwischen Erstimplantation und operativem Austausch des Gelenkimplantates.

Im Kontext dieser Arbeit kennzeichnen die im Rahmen der histopathologischen Klassifikation erhobenen endoprothetischen Standzeiten in erster Linie jenen Zeitraum, welcher zwischen operativer Erstimplantation und chirurgischem Zweiteingriff (Arthroskopie beziehungsweise Arthrolyse) liegt.

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit 1.470 endoprothetische Standzeiten erfasst, die durchschnittliche Standzeit in Bezug auf die Gesamtheit aller Fälle betrug dabei 5,4 Jahre. Prinzipiell wird ein Zeitraum von etwa 15 Jahren für Hüftgelenkprothesen [Schnabel et al., 2011] beziehungsweise von 10 bis 12 Jahren für Kniegelenkprothesen [Scharf und Schulze, 2010] als übliche gelenkendoprothetische Standzeit veranschlagt. Ungeachtet dessen sind Revisionsoperationen nach kürzeren Zeitintervallen zwar seltener, stellen jedoch keine Rarität dar. Gemäß EPRD Jahresbericht 2017 [ERPD, 2017] wird beispielsweise für elektive Hüft-Totalendoprothesen nach einem Zeitraum von 2,5 Jahren eine Ausfallwahrscheinlichkeit von 3,2 Prozent angegeben, während für nicht-elektive Hüft-Totalendoprothesen im identischen Zeitraum gar eine Ausfallwahrscheinlichkeit von etwa 7 Prozent angeführt wird.

Bezüglich des Einflusses verschiedener Faktoren auf die Zeitspanne der gelenkendoprothetischen Standzeit berichtet das deutsche Endoprothesenregister [EPRD, 2017] insbesondere von patientenbezogenen Risikofaktoren wie beispielsweise Alter und Komorbiditäten, aber auch über die Auswirkungen verschiedener Implantatmodelle und Gleitpaarungen. Des Weiteren wird im EPRD-Jahresbericht 2017 [EPRD, 2017] der mögliche Einfluss der Routine einzelner Krankenhäuser in Bezug auf spezielle Versorgungsformen der Gelenkendoprothetik untersucht.

5.3 Daten zu periprothetischen Gelenkinfektionen

Periprothetische Gelenkinfektionen stellen sowohl nach einem Primäreingriff als auch nach Revisionseingriffen eine bedeutende peri-und postoperative Komplikation dar. Nach Primäreingriffen wird die Häufigkeit einer solchen den Verlauf komplizierenden Infektion auf etwa 1 bis 2 Prozent geschätzt, bei Revisionseingriffen liegt sie mit etwa 4 Prozent höher [Corvec et al., 2017]. Prinzipiell ist eine Unterscheidung zwischen Frühinfektionen und Spätinfektionen möglich, wobei Frühinfektionen definitionsgemäß innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ auftreten während sich verzögerte Infektionen und Spätinfektionen in einem Zeitraum von 3 Monaten bis 2 Jahre beziehungsweise

mehr als 2 Jahre nach Implantation der Gelenkprothese manifestieren [Schafroth et al., 2003]. Unter pathogenetischen Gesichtspunkten sind Frühinfektionen beziehungsweise verzögerte Infektionen dabei als Resultat einer exogenen Infektion im Umfeld der operativen Implantation der Endoprothese zu werten, Spätinfektionen hingegen liegt in der Regel ein hämatogener Infektionsweg zugrunde [Zimmerli et al., 2004].

Bezüglich des mikrobiologischen Erregerspektrums sind frühe Infektionen dabei klassischerweise auf hoch-virulente bakterielle Erregerspezies wie *Staphylococcus aureus* zurückzuführen, verzögerte Infektionen dagegen eher Ausdruck einer Infektion mit niedrig-virulenten Hautkeimen wie beispielsweise Koagulase-negative Staphylokokken wohingegen das Erregerspektrum bei Spätinfektionen in Abhängigkeit vom Fokus der hämatogenen Streuung unter anderem einen größeren Anteil an gramnegativen Erregerspezies sowie Streptokokken umfasst [Ochsner et al., 2005]. Dabei handelt es sich bei *Escherichia coli*, *Klebsiella species* sowie *Enterobacter species* am häufigsten um zugrundeliegende urogenitale Infektionen [Izakovicova et al., 2019].

Bezüglich der Häufigkeitsverteilung einzelner Erregerspezies bei periprothetischen Gelenkinfektionen finden sich in der Literatur teils divergente Angaben. In einer Arbeit aus dem Jahr 2004 werden Koagulase-negative Staphylokokken mit einem Prozentsatz von 30-43 Prozent als häufigste Erreger angeführt, gefolgt von *Staphylococcus aureus* mit einer Häufigkeit von 12-23 Prozent [Zimmerli et al., 2004]. Diese Befunde entsprechen insofern den Resultaten dieser Arbeit als dass auch hier im untersuchten Kollektiv Koagulase-negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus* die beiden am häufigsten nachgewiesenen Erregergruppen darstellen. Auch der relative Anteil am Gesamtkollektiv ist mit 44,8 Prozent (Koagulase-negative Staphylokokken) beziehungsweise 15,4 Prozent (*Staphylococcus aureus*) durchaus vergleichbar. Die nächsthäufigen genannten Erregergruppen in der Arbeit von Zimmerli et al. sind Mischinfektionen (10-11 Prozent), Streptokokken (9-10 Prozent), Enterokokken (3-7 Prozent), Gram-negative Erregerspezies (3-6 Prozent) und Anaerobier (2-4 Prozent). Auch diese Daten sind prinzipiell vergleichbar mit den Resultaten dieser Arbeit. So beläuft sich der Anteil von Streptokokken und Enterokokken im untersuchten Kollektiv auf 6,1 Prozent, Gram-negative Erregerspezies kommen auf eine Häufigkeit von 7,3 Prozent. Der Anteil polymikrobieller Infektionen liegt mit 9,4 Prozent ebenfalls auf einem vergleichbaren Niveau. Der Anteil anaerober Erregerspezies liegt mit 11 Prozent etwas höher. Dabei wird die

Gruppe anaerober Erreger im untersuchten Kollektiv insbesondere durch Propionibakterien repräsentiert (89,5 Prozent). Eine mögliche Häufung durch *Propionibacterium acnes* verursachter periprothetischer Gelenkinfektionen im Schulterbereich wurde bereits berichtet, ihre Häufigkeit in diesem speziellen Kollektiv wird mit etwa 16 Prozent gegenüber weniger als 2 Prozent bei sonstigen Prothesenstandorten veranschlagt [Sperling et al., 2001; Piper et al., 2009]. Vergleicht man diese Daten mit den Resultaten dieser Arbeit, bleibt zunächst festzuhalten dass 20 Fälle periprothetischer Gelenkinfektionen mit dem Prothesenstandort Schultergelenk registriert werden konnten. Hierbei wurde in 5 Fällen *Propionibacterium acnes* als Erreger detektiert, was einem relativen Anteil von 25 Prozent entspricht. Im Vergleich dazu konnten Propionibakterien insgesamt, unabhängig vom Prothesenstandort, in 34 Fällen nachgewiesen werden. Bei einer Gesamtzahl von 723 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen entspricht dies einem Anteil von 4,7 Prozent. Die Daten dieser Arbeit stützen daher prinzipiell die Berichte einer möglichen Häufung von *Propionibacterium acnes* im Kontext periprothetischer Gelenkinfektionen nach einem operativen Gelenkersatzes des Schultergelenkes. Auch in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2009 finden sich vergleichbare Daten hinsichtlich des mikrobiologischen Erregerspektrums bei Protheseninfekten, hier wird der Anteil polymikrobieller Infektionen mit etwa 20 Prozent höher veranschlagt, der Anteil von Pilzen wird auf hier etwa 1 Prozent taxiert. [Del Pozo et al., 2009]. Auch die mögliche Relevanz seltenerer nachgewiesener Erregerspezies die auch im Rahmen dieser Arbeit detektiert werden konnten, namentlich *Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens* u. *Corynebacterium species* ist gut dokumentiert [Del Pozo et al., 2009].

Zusammenfassend betrachtet entsprechen die bislang publizierten Daten zu mikrobiologischen Erregerspektren bei periprothetischen Gelenkinfektionen in großen Teilen den Resultaten dieser Arbeit. Unterschiede wie etwa ein im Vergleich höherer Anteil anaerober Erregerspezies sind in erster Linie als methodisch bedingt zu werten. So beziehen sich im Rahmen dieser Arbeit relative Häufigkeitsangaben der Erregernachweise auf die Gesamtzahl positiver mikrobiologischer Befunde (344) und nicht auf die Gesamtzahl periprothetischer Infektionen (723). Dies ist dem Umstand geschuldet dass in 343 Fällen periprothetischer Gelenkinfektionen klinischerseits keine Angaben zu mikrobiologischen Befunden übermittelt wurden. In 36 Fällen wurde der Befund eines negativen kulturellen Erregernachweises übermittelt (5 Prozent). Unter den zuvor genannten Gesichtspunkten liegt auch die Quote Kultur-negativer Protheseninfekte im Vergleich zu

den bislang publizierten Daten, hier werden etwa 7-11 Prozent veranschlagt, auf einem ähnlichen Niveau [Zimmerli et al., 2004; del Pozo et al., 2009].

Erreger	Häufigkeit (%)
Gram-positiv	65
Koagulase-negative-Staphylokokken	30-43
Staphylococcus aureus	12-23
Streptokokken	9-10
Enterokokken	3-7
Gram-negativ	3-6
Enterobacteriaceae	
Pseudomonas aeruginosa	
Anaerobier	2-4
Propionibacterium species	
Peptostreptococcus species	
Fingoldia magna	
Mischinfektionen	10-20
Pilze	1
Kultur-negativ	7-11

Tabelle 5: Erregerspektrum periprothetischer Gelenkinfektionen [Zimmerli et al., 2004; Del Pozo et al., 2009]

5.4 Daten zu periprothetischen Neoplasien

Im Rahmen der 4.000 untersuchten Fälle von Gelenkendoprothesenversagen, die einen operativen Revisionseingriff nach sich zogen, wurde in 3 Einzelfällen eine periprothetische Neoplasie detektiert. Dabei handelt es sich in allen 3 Fällen um Neoplasien des lymphatischen Systems, konkret wurden ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (ICD-O: C83.3), ein kleinzelliges B-Zell-Lymphom bei einer Patientin mit vorbekannter chronisch-lymphatischer Leukämie (B-CLL; ICD-O: C85.9) sowie ein anaplastisches großzelliges T-Zell-Lymphom (ICD-O: C84.7), nachgewiesen. Sonstige Tumore wie etwa Karzinome oder Sarkome des periprothetischen Weichteilgewebes wurden nicht registriert, ebenso keine Metastasen zuvor bekannter oder bis dato nicht bekannter solider Tumore.

Die Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen der operativen Implantation von Gelenkendoprothesen und der Entwicklung maligner Tumore ist bereits seit geraumer Zeit Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Bereits im Jahr 1995 wurde in Schweden in Form einer Kohortenstudie ein Kollektiv von 10.785 Patienten mit stattgehabtem operativem Gelenkersatz des Hüftgelenkes über einen Beobachtungszeitraum von 14 Jahren hinsichtlich des Auftretens maligner Tumorerkrankungen untersucht [Mathiesen et al., 1995]. Sowohl eine statistische Häufung maligner Erkrankungen generell als auch eine höhere Rate maligner hämatologischer beziehungsweise lymphatischer Neoplasien konnte dabei nicht detektiert werden.

Eine Arbeit aus dem Jahr 1996 wertete bei ähnlicher Fragestellung die Daten aus mehreren Studien mit insgesamt 40.945 Patienten nach endoprothetischer Versorgung des Hüftgelenkes in Form einer Metaanalyse aus [Coleman, 1996]. Das relative Risiko bezogen auf die Gesamtheit aller maligner Tumore war dabei ebenfalls vergleichbar dem der Normalbevölkerung, hinsichtlich des Auftretens von Leukämien beziehungsweise Lymphomerkrankungen war dagegen ein Anstieg von 8 Prozent zu verzeichnen. Eine Studie aus Nordamerika und Schottland konnte dagegen keine Häufung hämatologischer Neoplasien nach operativem Gelenkersatz feststellen [Gillespie et al., 1996].

Eine finnische Übersichtsarbeit zum Auftreten maligner Tumore nach operativem Kniegelenkersatz konnte ebenfalls keine erhöhte Inzidenzrate maligner Tumore insgesamt, jedoch eine erhöhte Inzidenzrate für Non-Hodgkin-Lymphome, Hodgkin-Lymphome und multiple Myelome nachweisen, im Falle der Non-Hodgkin-Lymphome auch in statistisch signifikantem Ausmaß [Paavolainen et al., 1999].

Eine Studie aus Schweden, publiziert im Jahr 2002, untersuchte ebenfalls das Auftreten maligner Tumore nach operativer Kniegelenksimplantation und kam zu einem abweichenden Ergebnis. Weder maligne Tumore insgesamt noch hämatologische Neoplasien zeigten in einem Beobachtungszeitraum von mindestens 10 Jahren eine statistisch signifikante Häufung [Fryzek et al., 2002].

Zusammenfassend betrachtet liefert die bestehende Studienlage zum Teil widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich eines potentiellen Zusammenhanges zwischen einem gehäuften Auftreten maligner Tumore und dem Zustand nach stattgehabtem operativem Gelenkersatz. Einigkeit besteht weitestgehend in der Tatsache dass in Bezug auf die Gesamt aller Tumorerkrankungen keine statistische Häufung zu verzeichnen ist. Teilweise kontrovers diskutiert wird eine etwaige Häufung hämatologischer Neoplasien, insbesondere eine höhere Inzidenzrate von Non-Hodgkin-Lymphomen und Leukämien. In Anbetracht dieser Resultate besteht die Notwendigkeit, Manifestationen von Neoplasien jedweder Art, insbesondere maligne Tumore mit besonderem Augenmerk auf hämatologische Neoplasien, nach operativer Implantation einer Gelenkendoprothese systematisch zu erfassen. Ein geeignetes Instrument einer solchen systematischen Erfassung könnte, auf nationaler Ebene, beispielsweise das Histopathologische Implantatregister (HIR) im Sinne einer Ergänzung des EPRD darstellen. Dabei erscheint ein ausreichend lange gewählter Beobachtungszeitraumes vor dem Hintergrund einer Tendenz zur gelenkendoprothetischen Erstversorgung in zunehmend jüngerem Lebensalter einerseits und einer steigenden Lebenserwartung der Patienten andererseits sinnvoll. Der Vorteil einer zentralisierten, systematischen Erfassung in Form eines Registers, in welchem auch über die Koinzidenz von Neoplasie und implantierter Endoprothese hinaus Patientenstammdaten, Prothesenstandzeiten, Prothesenmodelle, Materialien und Gleitpaarungen sowie klinische Daten zu etwaig vorliegenden Grund- und Begleiterkrankungen der Patienten erfasst werden, besteht in der Bündelung dieser Daten mit der Möglichkeit einer systematischen Analyse und Interpretation statistischer Häufungen maligner Tumore in einzelnen Subgruppen, um auf diese Weise mögliche Risikofaktoren für das Auftreten von Neoplasien nach operativem Gelenkersatz identifizieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

- Abdul, N., Dixon, D., Walker, A., Horabin, J., Smith, N., Weir, D.J., Brewster, N.T., Deehan, D.J., Mann, D.A., Borthwick, L.A., 2015. Fibrosis is a common outcome following total knee arthroplasty. *Sci. Rep.* 10, 164-169
<https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
- AWMF, 2018. S2k-LL Indikation Knieendoprothese. [online]
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033052k_S2k_Knieendoprothese_2018-05.pdf [17.12.2018].
- Barmer GEK, 2010. Schwerpunktthema: Trends in der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Band 3*, 179-186 [online]
<https://www.barmer.de/blob/39080/984ce8bfcb27f31e3666bf5971f59f79/data/pdf-report-krankenhaus-2010.pdf> [12.03.2019].
- Cherubino, P., Ratti, C., Fagetti, A., Binda, T., 2011. Total hip arthroplasty and bone fragility. *Aging Clin. Exp. Res.* 23, 76-77.
- Coleman, M.P., 1996. Cancer risk from orthopedic prostheses. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 26, 139-46.
- Corvec, S., Portillo, M.E., Pasticci, B.M., Borens, O., Trampuz, A., 2012. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int. J. Artif. Organs* 35, 923–934.
<https://doi.org/10.5301/ijao.5000168>
- Davies, A.P., Willert, H.G., Campbell, P.A., Learmonth, I.D., Case, C.P., 2005. An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.* 87, 18-27.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.C.00949>
- Del Pozo, J.L., Patel, R., 2009. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N. Engl. J. Med.* 361, 787-794.
<https://doi.org/10.1056/NEJMcp0905029>

- DIMDI, 2009. Gelenkendoprothesenregister für Deutschland. Schriftenreihe Health Technology Assessment 92, 15-17.
[online]:https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta259_bericht_de.pdf
[17.04.2019]
- Enayatollahi, M.A., Parvizi, J., 2015. Diagnosis of infected total hip arthroplasty. *Hip Int.* 25, 294-300.
<https://doi.org/10.5301/hipint.5000266>
- EPRD, 2017. EPRD Jahresbericht 2017. [online] https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/EPRDJahresbericht_2017_Einzelseiten_Online-Version.pdf [16.02.2019].
- Fryzek, J.P., Ye, W., Signorello, L.B., Lipworth, L., Blot W.J., McLaughlin, J.K., Nyren, O., 2002. Incidence of cancer among patients with knee implants in Sweden, 1980-1994. *Cancer* 94, 3057-3062.
<https://doi.org/10.1002/cncr.10580>
- Gehrke, T., Althaus, L., Linke, P., Salber, J., Krenn, V., Citak, M., 2022. Arthrofibrosis following primary total hip arthroplasty: a distinct clinical entity. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 142, 511-515.
<https://doi.org/10.1007/s00402-021-03922-z>
- Gillespie, W.J., Henry, D.A., O'Connell, D.L., Kendrick, S., Juszczak, E., McInnery, K., Derby, L., 1996. Development of hematopoietic cancers after implantation of total joint replacement. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 329, 290-296.
- Günther, K.P., Fickert, S., Goronzy, J., 2013. Arthrose. In: Wirth, C.J., Muschler, E., Kohn, D., Pohlemann, T. *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 3rd ed. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. 352-360.
- Halder, A.M., Stiehler, M., Günther, K.P., 2012. Historie und Epidemiologie. In: Claes, L., Kirschner, S., Perka, C., Rudert, M. *AE-Manual der Endoprothetik – Hüfte und Hüftrevision*. 1st ed. Heidelberg, Springer Science & Business Media. 1-21.
<https://doi.org/10.1007/978-3-642-14646-6>

Hansen, T., Otto, M., Buchhorn, G.H., Scharnweber, D., Gaumann, A., Delank, K.S., Eckardt, A., Willert, H.G., Kriegsmann, J., Kirkpatrick, C.J., 2002. New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. *Acta Histochem.* 104, 263–269.

<https://doi.org/10.1078/0065-1281-00649>

Hassenpflug, P., Liebs, T., 2014. Register als Werkzeug für mehr Endoprothesensicherheit. *Bundesgesundheitsblatt*, 1-7.

[online] https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Artikel_und_Aufsaeetze/2014_11_04_eprd_hassenpflug_register_als_werkzeug.pdf
[03.03.2019]

Herberts, P., Malchau, H., 2000. Long-term registration has improved the quality of hip replacements: a review of the Swedish THR Register comparing 160.000 cases. *Acta Orthop. Scand.* 71, 111–121.

<https://doi.org/10.1080/000164700317413067>

Hey, A., Grimberg, A., Mühlwinkel, I., Kleinfeld, A., 2020. Das Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) als Prototyp für das neue staatliche Implantatregister. In: Repschläger, U., Schulte, C., Osterkamp, N. Beiträge und Analysen. *Gesundheitswesen aktuell 2020*. BARMER Institut für Gesundheitsforschung, 214-233.

<https://doi.org/10.30433/GWA2020-214>

Hostettler, S., Hersperger, M., Herren, D., 2012. Medizinische Register: Wo liegt der Schlüssel zum Erfolg? *Schweiz. Ärzteztg.* 93, 1251-1255

<https://doi.org/10.4414/saez.2012.00698>

IQTIG, 2017a. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017.

Hüftendoprothesenversorgung. [online] https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/hep/QSKH_HEP_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf
[14.03.2019].

IQTIG, 2017b. Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017.

Knieendoprothesenversorgung. [online] https://iqtig.org/downloads/auswertung/2017/kep/QSKH_KEP_2017_BUAW_V02_2018-08-01.pdf
[18.03.2019]

- Izakovicova, P., Borens, O., Trampuz, A., 2019. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT open reviews* 4, 482–494.
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180092>
- Keidel, K., Thomsen, M., Dierkes, C., Haas, H., Arnold, I., Heller, K.D., Krenn, V., Liebisch, M., Otto, M., Gehrke, T., Krenn, V., 2020. Nachweis hoch seltener periprosthetischer maligner Neoplasien : Ergebnisse von 4000 Gelenkendoprothesen aus dem histopathologischen Implantatregister. *Orthopäde*. 49, 248-254.
<https://doi.org/doi:10.1007/s00132-019-03839-x>
- Kölbel, B., Wienert, S., Dimitriadis, J., Kendoff, D., Gehrke, T., Huber, M., Frommelt, L., Tiemann, A., Saeger, K., Krenn, V., 2015. CD15-Fokus-Score zur Diagnostik der periprosthetischen Gelenkinfektion. *Z. Rheumatol.* 74, 622–630.
<https://doi.org/10.1007/s00393-015-1571-8>
- Krenn, V., Thomas, P., Thomsen, M., 2015. Arbeitsgemeinschaft 11 der DGOOC: Histopathologische Differentialdiagnostik bei Implantatunverträglichkeit. 3rd. ed.
- 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 M.G., Perino G., Zustin J., Berger I., Rütter W., Poremba C., Gehrke T., 2013. Revised consensus classification. Histopathological classification of diseases associated with joint endoprotheses. *Z. Rheumatol.* 72, 383-392.
<https://doi.org/10.1007/s00393-012-1099-0>
- Krenn, V., Morawietz, L., Perino, G., Kienapfel, H., Ascherl, R., Hassenpflug, G.J., Thomsen, M., Thomas, P., Huber, M., Kendoff, D., Baumhoer, D., Krukemeyer, M.G., Natu, S., Boettner, F., Zustin, J., Kölbel, B., Rütter, W., Kretzer, J.P., Tiemann, A., Trampuz, A., Frommelt, L., Tichilow, R., Söder, S., Müller, S., Parvizi, J., Illgner, U., Gehrke, T., 2014a. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol. Res. Pract.* 210, 779-786.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.09.017>

- Krenn, V., Perino, G., 2017. Histological Diagnosis of Implant-associated Pathologies. 1st ed. Berlin, Springer-Verlag, 4-19.
- Krenn V., Morawietz, L., Jakobs, M., Kienapfel, H., Ascherl, R., Bause, L., Kuhn, H., Matziolis, G., Skuttek, M., Gehrke, T., 2011. Joint endoprosthesis pathology. Histopathological diagnostics and classification. *Pathologie* 32, 210-219.
<https://doi.org/10.1007/s00292-011-1418-2>
- Krenn, V., Otto, M., Morawietz, L., Hopf, T., Jakobs, M., Klauser, W., Schwantes, B., Gehrke, T., 2009. Histopathologic diagnostics in endoprosthetics: periprosthetic neosynovialitis, hypersensitivity reaction, and arthrofibrosis. *Orthopäde* 38, 520-530.
<https://doi.org/10.1007/s00132-008-1400-8>
- Krenn, V., Thomas, P., Thomsen, M., Kretzer, J.P., Usbeck, S., Scheuber, L., Perino, G., Rütter, W., Welser, R., Hopf, F., Huber, M., 2014b. Histopathological particle algorithm. Particle identification in the synovia and the SLIM. *Z. Rheumatol.* 73, 639–649
<https://doi.org/10.1007/s00393-013-1315-6>
- Krenn, V., 2012. Pathologien nach Implantation von Endoprothesen. In: Krukemeyer, M.G., Möllenhoff, G. Leitfaden für Praktiker – Endoprothetik, 2nd ed., Berlin, De Gruyter, 15-28.
- Krenn, V.T., Liebisch, M., Kölbl, B., Renz, N., Gehrke, T., Huber, M., Krukemeyer, M.G., Trampuz, A., Resch, H., Krenn, V., 2017. CD15 focus score: Infection diagnosis and stratification into low-virulence and high-virulence microbial pathogens in periprosthetic joint infection. *Pathology - Research and Practice* 213, 541-547.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.002>
- Langton, D.J., Jameson, S.S., Joyce, T.J., Hallab, N.J., Nattu, S., Nargol, A.V., 2010. Early failure of metal-on-metal bearings in hip resurfacing and large-diameter total hip replacement: A consequence of excess wear. *J. Bone Joint Surg. Br.* 92, 38-46.
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.92B1.22770>

- Lüring, C., Niethard, F.U., Günther, K.P., Schäfer, T., Hannemann, F., Pritzkeleit, R., Meier, W., Kirschner, S., 2013. Faktencheck Gesundheit. Regionale Unterschiede und deren Einflussfaktoren - Schwerpunkt Knieendoprothetik. Report der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, 6-7. [online] https://faktencheckgesundheit.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/GP_Faktencheck_Gesundheit_Knieoperationen.pdf [22.10.2021]
- Mahendra, G., Pandit, H., Kliskey, K., Murray, D., Gill, H.S., Athanasou, N., 2009. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop.* 80, 653-659
<https://doi.org.10.3109/17453670903473016>.
- Mathiesen, E.B., Ahlbom, A., Bermann, G., Lindgren, J.U., 1995. Total hip replacement and cancer. A cohort study. *J. Bone Joint Surg. Br.* 77, 345-350.
- Mitchelson, A.J., Wilson, C.J., Mihalko, W.M., Grupp, T.M., Manning, B.T., Dennis, D.A., Goodman, S.B., Tzeng, T.H., Vasdev, S., Saleh, K.J., 2015. Biomaterial hypersensitivity: is it real? Supportive evidence and approach considerations for metal allergic patients following total knee arthroplasty. *Biomed Res. Int.* 1-10.
<https://doi.org/10.1155/2015/137287>
- Morawietz L., Krenn V., 2014. Das Spektrum histopathologischer Veränderungen in endoprothetisch versorgten Gelenken. *Der Pathologe* 35, 218.
<https://doi.org/10.1007/s00292-014-1976-1>
- Morawietz, L., Gehrke, T., Claßen, R.A., Barden, B., Otto, M., Hansen, T., Aigner, T., Stiehl, P., Neidel, J., Schröder, J.H., Frommelt, L., Schubert, T., Meyer-Scholten, C., König, A., Ströbel, P., Rader, C., Kirschner, S., Lintner, F., Rütter, W., Skwara, A., Bos, I., Kriegsmann, J., Krenn, V., 2004. Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen. *Pathologe* 25, 375-384.
<https://doi.org/10.1007/s00292-004-0710-9>

Morawietz, L., Classen, R.-A., Schröder, J.H., Dynybil, C., Perka, C., Skwara, A., Neidel, J., Gehrke, T., Frommelt, L., Hansen, T., Otto, M., Barden, B., Aigner, T., Stiehl, P., Schubert, T., Meyer-Scholten, C., König, A., Ströbel, P., Rader, C.P., Kirschner, S., Lintner, F., Rütter, W., Bos, I., Hendrich, C., Kriegsmann, J., Krenn, V., 2006a. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J. Clin. Pathol.* 59, 591–597.
<http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2005.027458>

Morawietz, L., Tiddens, O., Mueller, M., Tohtz, S., Ganskuh, T., Schroeder, J.H., Perka, C., Krenn, V., 2009. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power field is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology* 54, 847-853.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x>

Morawietz, L., Gehrke, T., Schröder, J.H., Krenn V., 2006b. Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung. *Pathologe* 27, 439-446.

Ochsner, P.E., Zimmerli, W., 2005. Hüftprothetik und Infektion. In: Meyer, RP GAKU, Hüftchirurgie in der Praxis. 1st ed. Berlin, Springer-Verlag, 247–269.

Otto, M., Kriegsmann, J., Gehrke, T., Bertz, S., 2006. Abriebpartikel: Schlüssel der aseptischen Prothesenlockerung? *Pathol.* 27, 447–460.
<https://doi.org/10.1007/s00292-006-0868-4>

Paavolainen, P., Pukkala, E., Pulkkinen, P., Visuri, T., 1999. Cancer incidence after total knee arthroplasty: a nationwide Finnish cohort from 1980 to 1996 involving 9,444 patients. *Acta Orthop. Scand.* 70, 609-617.

Pabinger, C., Geissler, A., 2014. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 734–741.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2014.04.009>

Perino, G., De Martino, I., Zhang, L., Xia, Z., Gallo, J., Natu, S., Langton, D., Huber, M., Rakow, A., Schoon, J., Gomez-Barrena, E., Krenn, V., 2021. The contribution of the histopathological examination to the diagnosis of adverse local tissue reactions in arthroplasty. *EFORT Open Rev.* 28, 399-419.
<https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.210013>

Piper, K.E., Jacobson, M.J., Cofield, R.H., Sperling, J.W., Sanchez-Sotelo, J., Osmon, D.R., McDowell, A., Patrick, S., Steckelberg, J.M., Mandrekar, J.N., Fernandez Sampedro, M., Patel, R., 2009. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *J. Clin. Microbiol.* 47,1878-1884.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01686-08>

Pitto, R.P., Lang, I., Kienapfel, H., Willert, H.G., 2002. The German Arthroplasty Register. *Acta Orthop. Scand.* 73, 30–33.
<https://doi.org/10.1080/000164702760379521>

Postler, A., Lützner, C., Beyer, F., Tille, E., Lützner, J., 2018. Analysis of Total Knee Arthroplasty revision causes. *BMC musculoskeletal disorders* 19, 55.
<https://doi.org/10.1186/s12891-018-1977-y>

Prokopetz, J.J., Losina, E., Bliss, R.L., Wright, J., Baron, J.A., Katz, J.N., 2012. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 13, 1-13.
<https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-251>

Ricciardi, B. F., Nocon, A. A., Jerabek, S. A., Wilner, G., Kaplowitz, E., Goldring, S. R., Purdue, P. E., Perino, G., 2016. Histopathological characterization of corrosion product associated adverse local tissue reaction in hip implants: a study of 285 cases. *BMC Clin. Patholog.* 16, 3.
<https://doi.org/10.1186/s12907-016-0025-9>

Robert Koch Institut, 2013. Gesundheitsbericht des Bundes 54, 9-15. [online]
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/arthrose.pdf?__blob=publicationFile [05.04.2019].

Rudert, M., Hoberg, M., Prodinger P.M., Gradinger R., Holzapfel B.M., 2010. Femoraler Hüftprothesenwechsel. *Chirurg* 81, 299-309.
<https://doi.org/10.1007/s00104-009-1844-3>

- Ruppert, M., Theiss, C., Knöß, P., Kendof, D., Krukemeyer, M.G., Schröder, N., Brand-Saberi, B., Gehrke, T., Krenn, V., 2013. Histopathological, immunohistochemical criteria and confocal laser-scanning data of arthrofibrosis. *Pathol. Res. Pract.* 209, 681-688.
<https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.05.009>
- Schafroth, M., Zimmerli, W., Brunazzi, M., Ochsner, PE., 2003. Infections. In: Ochsner, PE., ed. *Total hip replacement*. 1st ed. Berlin, Springer-Verlag, 65-90.
- Scharf, H.-P., Schulze, A., 2010. Endoprothesenwechsel am Kniegelenk. *Der Chirurg* 81, 293–298.
<https://doi.org/10.1007/s00104-009-1843-4>
- Schaumburger, J., Lechler, P., Grifka, J., Fleck, M., 2011. Histological-pathological investigations and arthroplasty: do they make sense? *Z. Rheumatol.* 201, 281-283.
<https://doi.org/10.1007/s00393-011-0760-3>
- Schnabel, P., Borelli, S., 2011. Endoprothesenregister: Höchsten Anforderungen genügen. *Dtsch. Arztlbl.* 108, 2598–2603.
- Schmalzried, T.P., 2009. Metal-metal bearing surfaces in hip arthroplasty. *Orthopedics* 32.
<https://doi.org/10.3928/01477447-20090728-06>
- Seidlitz, C., Kip, M., 2017. Einführung in das Indikationsgebiet und Verfahren. In: Bleß, H., Kip, M., Rosery, H., Weißer, M., Zerwes, U., Klein, S., Krupka, S., Schönfelder, T., Seidlitz, C. *Weißbuch Gelenkersatz*, 1st ed., Berlin, Springer Science & Business Media, 1-15.
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-53260-7>
- Statistisches Bundesamt, 2018. Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (OPS5) [online] <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft/Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html> [18.02.2019]

- Statistisches Bundesamt, 2014. Gesundheit. Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern – Ausführliche Darstellung – 2013.
- Statistisches Bundesamt, 2015. Bevölkerung Deutschlands bis 2060-13. koordinierte Bevölkerungsvorrausberechnung, 17-35.
- Statistisches Bundesamt, 2021. Bevölkerung und Demographie. [online]
https://www.destatis.de/DE/Service/StatistikCampus/Datenreport/Downloads/datenredate-2021-kap-1.pdf?__blob=publicationFile [Abruf: 20.12.2021]
- Sperling JW., Kozak TK., Hanssen AD., Cofield RH., 2001. Infection after shoulder arthroplasty. Clin. Orthop. 382, 206-216.
<https://doi.org/10.1097/00003086-200101000-00028>
- Steinbrück, A., 2012. Endoprothesenregister im internationalen Vergleich. Magazin des Verbandes der Ersatzkassen, 5, 40.
[online]: <https://www.vdek.com/magazin/ausgaben/2012-0506/tt-register-international.html> [28.04.2019].
- Strohm, P.C., Raschke, M., Hoffmann, R., Josten, C., 2015. Frakturhüftendoprothetik in der deutschen Unfallchirurgie. Eine Standortbestimmung. Unfallchirurg 118, 173-176.
<https://doi.org/10.1007/s00113-014-2721-1>
- Thomas, P., von der Helm, C., Schopf, C., Mazoochian, F., Frommelt, L., Gollwitzer, H., Schneider, J., Flaig, M., Krenn, V., Thomas, B., Summer, B., 2015. Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology, and peri-implant cytokine expression pattern. Biomed Res. Int., 1-9.
<https://doi.org/10.1155/2015/910156>

- Thomas, P., Schuh, A., Ring, J., Thomsen, M., 2008. Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, der Deutschen Kontaktallergie Gruppe und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie. Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. *Hautarzt* 59, 220-229.
<https://doi.org/10.1007/s00105-007-1453-3>
- Zimmerli W., Trampuz A., Ochsner PE., 2004. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* 351, 1645-1654.
- Zmistowski, B., Della Valle, C., Bauer, T.W., Malizos, K.N., Alavi, A., Bedair, H., Booth, R.E., Choong, P., Deirmengian, C., Ehrlich, G.D., Gambir, A., Huang, R., Kissin, Y., Kobayashi, H., Kobayashi, N., Krenn, V., Lorenzo, D., Marston, S.B., Meermans, G., Perez, J., Ploegmakers, J.J., Rosenberg, A., Simpfendorfer, C., Thomas, P., Tohtz, S., Villafuerte, J.A., Wahl, P., Wagenaar, F.C., Witzo, E., 2014. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J. Orthop. Res.* 32, 98-107.
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.09.040>
- Zustin, J., Krause, M., Breer, S., Hahn, M., von Domarus, C., Rütter, W., Sauter, G., Morlock, M.M., Amling, M., 2010. Morphologic analysis of periprosthetic fractures after hip resurfacing arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 92, 404-410.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.H.01113>

7 Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Kevin Keidel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Histopathologisches Implantatregister: Ergebnisse von 4.000 Gelenkimplantat-Pathologien“ („Histopathologic Implant Register: Results of 4.000 cases of endoprosthesis joint pathologies“) selbständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Datum:

Unterschrift:

7.2 Anteilserklärung

Kevin Keidel hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Keidel, K., Thomsen, M., Dierkes, C., Haas, H., Arnold, I., Heller, K.D., Krenn, V., Liebisch, M., Otto, M., Gehrke, T., Krenn, V., 2020. Nachweis hoch seltener periprothetischer maligner Neoplasien : Ergebnisse von 4000 Gelenkendoprothesen aus dem histopathologischen Implantatregister. Orthop. 49(3), 248-254.

Beitrag im Einzelnen: Erstautorenschaft mit Auswertung, statistischer sowie graphischer Ausarbeitung und Interpretation der Daten von 4.000 gelenkimplantatpathologischen Fällen. Unter Supervision Nachbefundung der Fälle mit anschließender Klassifikation gemäß der revidierten SLIM-Konsensusklassifikation. Vollständige Erstellung des Textkörpers und aller Abbildungen der Publikation.

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

7.3 Curriculum vitae

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

7.4 Publikationsliste

1. Keidel, K., Thomsen, M., Dierkes, C., Haas, H., Arnold, I., Heller, K.D., Krenn, V., Liebisch, M., Otto, M., Gehrke, T., Krenn, V., 2020. Nachweis hoch seltener periprothetischer maligner Neoplasien : Ergebnisse von 4000 Gelenkendoprothesen aus dem histopathologischen Implantatregister. Orthop. 49(3), 248-254.

7.5 Danksagung

Mein herzlichster Dank gebührt im Besonderen Herrn Prof. Dr. med. V. Krenn, der mich mit fachlicher Expertise, vielfältigem Rat, großer Zielstrebigkeit und einem außergewöhnlichen Maß an Geduld zuverlässig während dieser Promotionsarbeit begleitete.

Bei Hr. Prof. Dr. med. C. Köbel möchte ich mich an dieser Stelle für sein Engagement bezüglich des Zustandekommens dieser Promotionsarbeit herzlich bedanken.

Frau Giak bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet, ohne Ihre Unterstützung und Ihr organisatorisches Talent wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Auch dem übrigen Team des Pathologischen Instituts Trier möchte ich meinen Dank aussprechen, durch den professionellen Einsatz aller Mitarbeiter wurden die Rahmenbedingungen geschaffen um die Durchführung dieser Arbeit zu ermöglichen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Marc Thomsen, Christian Dierkes, Holger Haas, Ingo Arnold, Karl-Dieter Heller, Vincent Krenn, Martin Liebisch, Mike Otto und Thorsten Gehrke insbesondere für die Bereitstellung der histopathologischen Fälle und Übermittlung klinischer Daten im Rahmen dieser Promotionsarbeit.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meiner Familie, auf deren liebevolle Unterstützung ich mich stets verlassen konnte.

7.6 Bescheinigung der Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Name, Vorname: Keidel, Kevin
Emailadresse: kevin.keidel@charite.de
Matrikelnummer:
PromotionsbetreuerIn:
Promotionsinstitution / Klinik:

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herrn *Kevin Keidel* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.02.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Auswertung der Daten erfolgte rein deskriptiv (Berechnung von Mittelwerten, Anteilen, usw.).
- Eine Überlebenszeitanalyse (Kaplan-Meier-Verfahren) für die einzelnen Erregergruppen und einem anschließenden Vergleich der Überlebenszeiten mittels Log-Rank-Test.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 05.04.2022

Name des Beraters: Lukas Mödl