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

DISSERTATION

Kritische Evaluation unerkannter periprothetischer Infektionen in einem Patientenkollektiv von 1064 Hüftprothesenwechseln

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Schmelzer

aus Berlin

Datum der Promotion: 25.06.2017

Meinen Eltern, Fränzi, Prinz und Beni.

Inhalt

Abstract	(Deutsch)	vi
Abstract	(English)	viii
Abkürzur	ngsverzeichnis	xi
1. EI	NLEITUNG	1
1.1	Die periprothetische Infektion	1
1.1.		1
1.1.	2 Pathogenese	2
1.1.	3 Klinische Manifestation und Einteilung	4
1.1.	4 Diagnostik	5
1.1.	5 Therapie	7
1.2	Einführung in die Aufgabenstellung	7
1.3	Zielsetzung	8
2. MI	ETHODIK	9
2.1	Ethikantrag	9
2.2	Patientenkollektiv und Datenerhebung	9
2.2		10
2.3	Revisionsursachen und deren Diagnostik	11
2.3		11
2.3		11
2.3.		14
2.3		14
2.4	Reevaluation der Revisionsursachen unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben	16
2.4.	•	17
2.4.		17
2.4.	3 Analyse der Standzeiten	18
2.5	Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Proben	18
2.6	Statistische Verfahren	19
3. ER	RGEBNISSE	21
3.1	Gesamtes Patientenkollektiv	22
3.2	Revisionsursachen	22
3.2.		24
3.3	Patientenkollektiv zur Analyse infektiöser Fragestellungen	27
3.4	Reevaluation der Revisionsursachen unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben	28
3.4.	•	30

	3.4.2	Reevaluation der aseptisch gewechselten Fälle mittels der AAOS-Klassifikation	31
	3.4.3	Zusammenfassung der Revisionsursachen nach der AAOS-Klassifikation	33
	3.4.4	Reevaluation der septisch gewechselten Fälle mittels der Zimmerli-Klassifikation	34
	3.4.5	Reevaluation der aseptisch gewechselten Fälle mittels der Zimmerli-Klassifikation	35
	3.4.6	Zusammenfassung der Revisionsursachen nach der Zimmerli-Klassifikation	36
	3.4.7	Durch die AAOS- und Zimmerli-Klassifikation diskrepant klassifizierte Fälle	37
	3.4.8	Auswertung der Standzeiten	38
3.	.5	Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Mikrobiologie	41
	3.5.1	Berechnung unter Verwendung der AAOS-Klassifikation	41
	3.5.2	Berechnung unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation	42
3.	.6	Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Histopathologie	44
	3.6.1	Berechnung unter Verwendung der AAOS-Klassifikation	44
	3.6.2	Berechnung unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation	45
3.	.7	Diagnostische Wertigkeit des präoperativen C-reaktiven Proteins	46
4.	DISI	KUSSION	49
4.		Revisionsursachen	49
4.	.2	Reevaluation der Fälle unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben	53
	4.2.1	Vergleich des ermittelten Anteils unerkannter periprothetischer Infektionen mit der Literatur	54
	4.2.2	Problematik der Infektdefinitionen	56
	4.2.3	Vergleich beider Referenzklassifikationen und Auswirkungen auf die Ergebnisse	59
	4.2.4	Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Proben und Berücksichtigung in Referenzklassifikationen	61
	4.2.5	Interpretation der diskrepanten Fälle	68
	4.2.6	Keimspektrum	70
	4.2.7	Diagnostische Wertigkeit des präoperativen C-reaktiven Proteins	71
4.	.3	Problematik der präoperativen Infektidentifikation	72
4.	.4	Limitationen der Arbeit	73
5.	ZUS	AMMENFASSUNG UND AUSBLICK	75
6.	LITE	RATURVERZEICHNIS	77
7.	ABBI	ILDUNGSVERZEICHNIS	83
8.	TABI	ELLENVERZEICHNIS	85
	-		0.5
	•	Eidesstattliche Erklärung, Curriculum Vitae, Publikation und Präsentation	87
Dan	ksagu	ng	90

Abstract (Deutsch)

Einleitung

Aufgrund einer steigenden Anzahl von Primärimplantationen von Hüfttotalendoprothesen (Hüft-TEP) und einer wachsenden Lebenserwartung der Bevölkerung erlangt die Revisionsendoprothetik eine zunehmende Bedeutung. Die korrekte Identifikation der zugrundeliegenden Revisionsursachen ist entscheidend für einen langfristigen Therapierfolg. Die Abgrenzung der periprothetischen Infektion von der aseptischen Lockerung ist präoperativ oftmals nicht eindeutig und kann erst unter Einbeziehung intraoperativer Proben erfolgen. Die international angewandten AAOS- und Zimmerli-Klassifikationen dienen einer einheitlichen und verbesserten Identifikation der periprothetischen Infektion, definieren diese jedoch nach unterschiedlichen Kriterien.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Quantifizierung unerkannter Infektionen bei Anwendung beider Klassifikationen auf ein definiertes Patientenkollektiv (n=1064) und deren Vergleich.

Methodik

Es wurden konsekutiv alle Hüft-TEP-Revisionsoperationen erfasst, die im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2012 am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Standort Campus Charité Mitte, durchgeführt wurden. Zunächst erfolgte eine Analyse der Revisionsursachen auf Grundlage der Arbeitsdiagnosen während des stationären Aufenthaltes. Anschließend wurden alle Fälle unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie reevaluiert und entsprechend der AAOS- und Zimmerli-Klassifikationen als aseptisch oder septisch gewertet.

Weiterhin wurde die diagnostische Wertigkeit des präoperativ bestimmten C-reaktiven Proteins (CRP) sowie der intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie berechnet.

Ergebnisse

Es wurden 1064 konsekutive Fälle für die Analyse der Revisionsursachen eingeschlossen. Die häufigste Revisionsursache war die aseptische Lockerung (n=600, 56%), gefolgt von der periprothetischen Infektion (n=187, 17%) und der Luxation (n=105, 10%).

In 858 dieser Fälle waren Ergebnisse intraoperativer Proben für eine Reevaluation verfügbar. Bei Anwendung der AAOS- bzw. Zimmerli-Klassifikation wurden 37 (5,5%) bzw. 107 (15,9%) der aseptisch gewechselten Fälle als PPI identifiziert. Demgegenüber wurden 33 (17,6%) bzw. 21 (1,1%) der septisch gewechselten Fälle als aseptisch gewertet.

Für die mikrobiologische Kultur aus intraoperativen Proben wurden unter Anwendung der AAOS- bzw. Zimmerli-Klassifikation eine Sensitivität von 67,5% bzw. 47,3% und eine Spezifität von jeweils 100% berechnet. Die Sensitivität der intraoperativen histopathologischen Analyse lag bei 81,3% (AAOS) bzw. 87,1% (Zimmerli), die Spezifität bei 87,6% (AAOS) bzw.

100% (Zimmerli). Das präoperative CRP hatte eine Sensitivität von 79,2% (AAOS) bzw. 63,1% (Zimmerli) sowie eine Spezifität von 79,7% (AAOS) bzw. 80,6% (Zimmerli).

Interpretation

Ein relevanter Anteil der periprothetischen Infektionen wird präoperativ nicht als solche erkannt und folglich falsch therapiert. International angewandte Klassifikationen verwenden unterschiedliche Definitionskriterien für die periprothetischen Infektion, woraus insbesondere bei low-grade Infektionen widersprüchliche Diagnosen hervorgehen. Ebenfalls resultieren je nach zugrundeliegender Klassifikation unterschiedliche Wertigkeiten der diagnostischen Parameter. Die Verbesserung der präoperativen Infektidentifikation sowie die Vereinheitlichung der Klassifikation erscheinen von klarer Notwendigkeit in der Revisionsendoprothetik.

Abstract (English)

Background

Due to a rising number of primary total hip replacement and a rising life expectancy, revision arthroplasty is of increasing relevance. Diagnosing the reason for reoperation is essential for its success. Differentiation between aseptic loosening and low-grade infection is difficult and can often only be achieved when considering intraoperative samples. There are several internationally applied classification systems aiming to simplify and improve the detection of periprosthetic joint infection (PJI). Two of them are the definition according to the AAOS and the definition according to Zimmerli et al.

The present investigation aims to quantify the portion of misdiagnosed PJI in a patient cohort of 1064 revision operations and to compare both classifications.

Methods

All consecutive cases of hip revision surgery carried out at the Center for Musculoskeletal Surgery, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, between January 2006 and December 2012 are included. Causes for revision according to diagnoses during the inpatient stay were analysed. Subsequently, all cases were re-evaluated considering the results of intraoperative samples for microbiological culture and histopathology, followed by a reclassification in septic and aseptic according to the criteria of AAOS and Zimmerli.

Furthermore, sensitivities and specificities of preoperative C-reactive protein and intraoperative samples were calculated.

Results

The study includes 1064 consecutive cases, which were mostly diagnosed with aseptic loosening (n=600, 56%), PJI (n=187, 17%) and dislocation (n=105, 10%).

The results of intraoperative samples were available in 858 cases. After reevaluation, 37 (5,5%, AAOS) / 107 (15,9%, Zimmerli) of the cases initially diagnosed with aseptic loosening were identified as PJI. Furthermore, 33 (17,6%, AAOS) / 21 (1,1%, Zimmerli) of the cases initially diagnosed with PJI were classified as aseptic loosening.

Intraoperative samples for microbiology yielded a sensitivity of 67,5% (AAOS) / 47,3% (Zimmerli) and a specificity of 100%. Intraoperative samples for histopathologic analysis yielded a sensitivity of 81,3% (AAOS) / 87,1% (Zimmerli) and a specificity of 87,6% (AAOS) /

100% (Zimmerli). For preoperative CRP, a sensitivity of 79,2% (AAOS) / 63,1% (Zimmerli) and a specificity of 79,7% (AAOS) / 80,6% (Zimmerli) were obtained.

Conclusions

There is a relevant amount of PJI not being diagnosed prior to surgery, being therefore wrongly treated. Internationally applied classifications use different criteria to define PJI, which leads to contradictory diagnoses, particularly in low-grade infections. Different sensitivities and specificities of diagnostic parameters result by applying one or the other classification. It is necessary to improve the preoperative detection of PJI and apply unified criteria for revision surgery.

Abkürzungsverzeichnis

AAOS American Academy of Orthopaedic Surgeons

aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit

CRP C-reaktives Protein

CT Computertomographie

E. coli Escherichia coli

et al. und andere (latein "et alli")

HE-Färbung Hämatoxylin-Eosin-Färbung

HPF Hauptgesichtsfeld (englisch "high-power-field")

Hüft-TEP Hüfttotalendoprothese

INR International Normalized Ratio

KNS Koagulase-negative Staphylokokken

MRSA Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MRT Magnetresonanztomographie

MSSA Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus

NPV negativer prädikativer Wert

P. Propionibacterium

PPI periprothetische Infektion
PPV positiver prädikativer Wert

spp. Spezies

Staph. Staphylococcus
Strep. Streptococcus

1. Einleitung

1.1 Die periprothetische Infektion

1.1.1 Relevanz

Die Implantation einer Hüfttotalendoprothese (Hüft-TEP) ist ein effektives und erfolgreiches Operationsverfahren in der Therapie von primären und sekundären degenerativen Erkrankungen des Hüftgelenkes. Ein Jahr nach Primärimplantation sind mehr als 90% der Patienten mit dem Ergebnis zufrieden, die Rückkehrrate zu normaler Alltagsaktivität und vollständiger Erwerbstätigkeit ist hoch^{1,2}. Daher ist aus gesundheitsökonomischer Sicht die Hüft-TEP-Implantation ein äußerst kosteneffektives Verfahren^{3,4}. Die Mortalitätsrate liegt bei ca. 0,3% in den ersten 30 postoperativen Tagen, womit der künstliche Ersatz des Hüftgelenkes eine sichere Therapie darstellt⁵. Die mit Abstand häufigste Indikation zum künstlichen Gelenkersatz ist die Coxarthrose⁶. Aufgrund der hohen Inzidenz der Coxarthrose zählt die Hüft-TEP-Primärimplantation mit einem Anteil von ca. 1,4% an allen Operationen seit Jahren zu den zehn häufigsten operativen Eingriffen in Deutschland⁷. Die Inzidenz beträgt bundesweit 287 Implantationen auf 100.000 Einwohner jährlich, im europäischen Vergleich wird der Eingriff nur in der Schweiz häufiger durchgeführt⁸. Weltweit werden jährlich mehr als eine Million Hüfttotalendoprothesen implantiert⁹.

Für die OECD-Länder inklusive Deutschland sind weiter steigende Zahlen dokumentiert⁸. Ein Grund hierfür ist die wachsende Lebenserwartung der Bevölkerung^{8,10}. Verbesserungen der Materialien und Operationstechniken machen den Eingriff auch für jüngere Patienten attraktiv⁶. Der Ausbau der Gesundheitssysteme weltweit ermöglicht einer steigenden Zahl von Menschen Zugang zum Verfahren⁹.

Ziel einer Hüft-TEP-Implantation ist die Wiederherstellung der vollen und schmerzfreien Funktionsfähigkeit des Hüftgelenkes mit einer langfristigen Standzeit und Beschwerdefreiheit. In den meisten Fällen wird dies allein durch die korrekt durchgeführte Primärimplantation gewährleistet⁶. Aufgrund der steigenden Anzahl der Primärimplantationen sowie einer wachsenden Lebenserwartung der Bevölkerung kann mit einer zunehmenden Anzahl von notwendigen Revisionsoperationen gerechnet werden, da die Standzeiten einer Prothese trotz Verbesserungen der Gleitpaarungen begrenzt sind^{6,11}. Diese Revisionen können aufgrund von möglichen Komplikationen wie aseptischen Lockerungen, Infektionen, periprothetischen

Frakturen oder fehlerhaften Implantationen notwendig sein. Innerhalb der ersten fünf Jahre nach Implantation werden durchschnittlich 6,5% der Hüft-TEP revidiert, nach zehn Jahren sind es ca. 12,9% ¹².

Abbildung 1.1 zeigt die Verteilung der Revisionsursachen entsprechend des Endoprothesenregisters Deutschland¹³. Die prozentuale Verteilung der Revisionsursachen hat sich in den vergangenen Jahren verschoben. Zwar ist die aseptische Lockerung weiterhin die häufigste Ursache von Erst- und Folgerevisionen, jedoch nimmt ihr relativer Anteil aufgrund der modernen, abriebärmeren Gleitpaarungen mit einhergehenden längeren Standzeiten ab⁶. Sowohl bei Erst- als auch bei Folgerevisionen ist die periprothetische Infektion (PPI) die zweithäufigste Ursache, gefolgt von der Luxation an dritter und der periprothetischen Fraktur an vierter Stelle⁶.

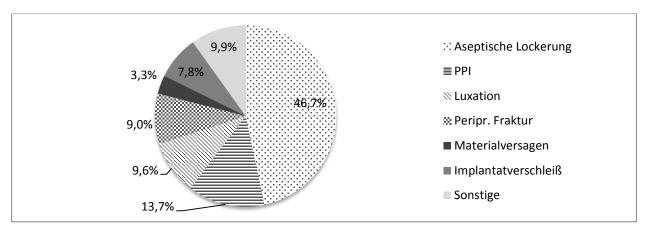


Abbildung 1.1 – **Revisionsursachen von Hüft-TEP in Deutschland.** Die Daten stammen aus dem Endoprothesenregister Deutschland, Stand 2014¹³. Alle Angaben in Prozent. Der angegebene Prozentwert für PPI enthält 110 Fälle (3,7%) von "Zustand nach Prothesenentfernung", wobei nach Angaben der Autoren größtenteils von einem infektbedingten Ausbau auszugehen ist. Die unmittelbar als PPI klassifizierten Fälle beschränken sich somit auf 10,0%. In der Legende steht "Peripr. Fraktur" für die periprothetische Fraktur.

Besondere Relevanz bei der Betrachtung der Revisionsursachen hat die PPI. Ihre absolute Inzidenz ist seit Jahren zunehmend und wird auch in Zukunft weiter steigen⁶. In den USA betrug sie 2009 ca. 2,3 Fälle pro 100.000 Einwohner jährlich¹⁴. Die relative Inzidenz, gemessen an der Anzahl der durchgeführten Primärimplantationen, liegt bei ca. 2,2%¹⁴. Die Komplexität des Krankheitsbildes stellt sowohl diagnostisch als auch therapeutisch eine Herausforderung dar, mit bisher immer noch unzureichender diagnostischer Genauigkeit und hohen Kosten für das Gesundheitssystem¹⁵.

1.1.2 Pathogenese

Pathogenetisch liegt der PPI die Besiedlung des prothetischen Fremdkörpers mit Bakterien oder Pilzen in Form eines Biofilms zugrunde. Der Biofilm besteht aus sessilen Mikroorganismen und einer umgebenden Matrix. Die komplexe Organisation ist mit der Funktionsweise eines mehrzelligen Organismus vergleichbar und bietet gegenüber der planktonischen Lebensweise erhebliche Überlebensvorteile durch Schutz vor körpereigenen Immunzellen und vor Antibiotika¹⁶. Der Biofilm kann aus einer Spezies bestehen oder gemischt sein¹⁷.

Die Bakterien können während des Eingriffes in den Situs gelangen (exogen) oder durch hämatogene Streuung (endogen)¹⁶. Initial liegen sie in planktonischer Form vor und sind durch eine antibiotische Therapie zu erreichen. Die perioperative Antibiotikaprophylaxe zielt auf die Eradikation eventuell in den Situs gelangter Bakterien zu diesem frühen Zeitpunkt ab¹⁸. Gelingt die antibiotische Eradikation nicht, heften sich die Mikroorganismen an Grenzflächen wie Wunddrainagen oder Prothesen an. Die Besiedlung der Oberflächen durch einzelne Mikroorganismen ist zunächst reversibel¹⁹. Einige Minuten nach der Oberflächenadhärenz verändert sich das Genexpressionsmuster der Bakterien, sie gehen von der planktonischen in die sessile Phase über. Die von den Bakterien produzierten Proteine dienen unter anderem der irreversiblen Haftung an der Prothesenoberfläche und der Produktion der schützenden Matrix²⁰. Diese besteht hauptsächlich aus Polysacchariden, weitere Bestandteile sind Proteine, Glykolipide und Bakterien-DNA¹⁷. Die Bakterien vermehren sich und bauen den Biofilm weiter auf. Mittels chemischer Kommunikation sind sie in der Lage, die Zelldichte zu steuern ("quorum sensing")²¹. Der Biofilm wächst zu einer dreidimensionalen Struktur und enthält Poren und Wasserkanäle zur Versorgung der weiter innen lebenden Zellen¹⁹. Aus einem reifen Biofilm können sich kleine Anteile lösen und an anderen Orten neue Kolonien intiieren²⁰.

Die Organisation im Biofilm macht die Bakterien widerstandsfähiger gegenüber der körpereigenen Immunabwehr, antimikrobiellen Substanzen und eingeschränkter Nährstoffversorgung²⁰. So können sessile Bakterien immun gegenüber Noxen sein, gegen die sie im planktonischen Stadium vulnerabel wären. Mehrere Mechanismen tragen zu der erhöhten Immunität bei. Einerseits stellt die Matrix eine Diffusionsbarriere gegenüber Entzündungszellen und großen Molekülen dar, die daher nicht in tiefe Schichten des Biofilms eindringen können. Weiterhin schützen antibiotikaresistente Bakterien mittels ihrer protektiven Enzyme oder Antibiotikabindungsprotein auch umliegende, nicht-antibiotikaresistente Bakterien. Auch ist ein Gentransfer der Resistenz möglich. Schließlich geht ein Teil der Bakterien in eine stoffwechselinaktive Persisterform über und ist damit geschützt vor potentiell schädlichen Antibiotika¹⁹.

Abbildung 1.3 zeigt eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines Biolfims der Spezies Staphylococcus aureus (Staph. aureus).

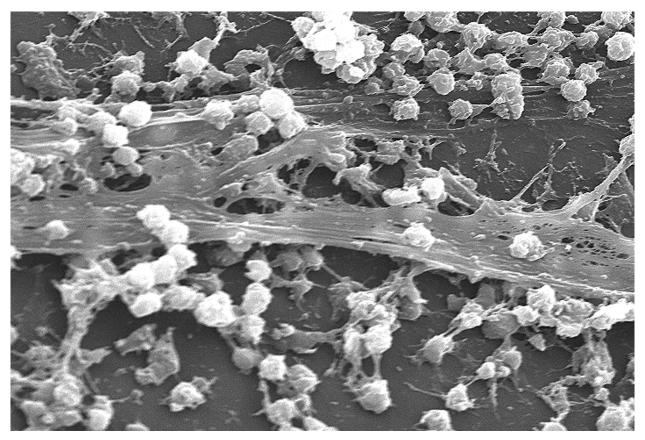


Abbildung 1.2 – Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Staph.-aureus-Biofilms auf einem Dauerkatheter²².

1.1.3 Klinische Manifestation und Einteilung

Die periprothetische Infektion kann zu jedem Zeitpunkt nach Prothesenimplantation auftreten und sich mit variablem Erscheinungsbild präsentieren. Die klinische Manifestation reicht dabei vom akuten, septischen Krankheitsbild bis hin zu leichten bis mittelschweren chronischen Schmerzen bei blanden Entzündungsparametern und sterilem Punktat^{16,23}. Bei Letzterem kann die Abgrenzung zur aseptischen Lockerung deutliche Schwierigkeiten bereiten. Aufgrund der Korrelation zum klinischen Bild erfolgt eine übliche Einteilung der PPI nach dem Zeitpunkt des Auftretens in frühe, verzögerte und späte Infektionen^{16,23}.

Frühe Infektionen treten innerhalb der ersten drei Monate postoperativ auf. Es wird ein exogener Übertragungsweg während des Eingriffes angenommen und meist sind hochviruelente Erreger wie Staph. aureus oder gram-negative Bakterien die zugrundeliegenden Pathoorganismen. Die Manifestation ist oftmals eindeutig in Form von akut einsetzendem Schmerz, Rötung und Überwärmung des betroffenen Gelenks und Fieber. Eine Fistel kann vorhanden sein und ist beweisend für das Vorliegen einer Infektion. Die Entzündungswerte (C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit) sind in der Regel erhöht. Ca. 29% der PPI sind frühe Infektionen¹⁶.

Infektionen vom verzögerten Typ treten zwischen drei Monaten und zwei Jahren postoperativ auf. Sie stellen etwa 41% der PPI dar¹⁶. Die Mikroorganismen sind zumeist ebenfalls auf exogenem Weg während des Eingriffs übertragen worden, jedoch verursachen sie aufgrund niedriger Virulenz erst verspätet Symptome. Beispielhafte Erreger sind koagulase-negative Staphylokokken (KNS) oder Proprionibacterium acnes (P. acnes)²³. Die klinische Manifestation beschränkt sich oftmals auf chronische Schmerzen des betroffenen Gelenks ohne infektionsspezifische Symptome und ist daher schwer vom Krankheitsbild der aseptischen Lockerung abzugrenzen. Eine solche PPI wird als niedriggradig (englisch "low-grade") bezeichnet und stellt häufig eine diagnostische Herausforderung dar²³.

PPI, die nach mehr als zwei Jahren postoperativ auftreten, werden als späte Infektionen bezeichnet und haben einen Anteil von 30%¹⁶. Ihnen liegt in der Regel eine hämatogene Erregeraussaat zugrunde, oft ausgehend von Harnwegs-, Atemwegs- oder Dentalinfektionen. Die klinische Manifestation kann sich akut oder chronisch darstellen²³.

1.1.4 Diagnostik

Bisher gibt es keine diagnostische Methode, die bei unspezifischer Klinik eine PPI mit absoluter Sicherheit identifiziert. Die Diagnose stützt sich neben der Anamnese und dem klinischen Bild auf eine Beurteilung einer Vielzahl von diagnostischen Tests. Hierzu zählen Serum wie das C-reaktive Protein Entzündungsparameter aus dem (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder die Leukozytenzahl. Als bildgebendes Verfahren wird standardmäßig ein Nativröntgen (Beckenübersicht und axiale Aufnahme) durchgeführt. Im Falle einer PPI können sich Lockerungssäume oder osteolytische Veränderungen zeigen. Die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) spielen eher eine untergeordnete Rolle in der Routinediagnostik. Sie dienen eher der erweiterten Abklärung von möglichen Abszessen oder Weichteilaffektionen^{24,25}. Bei Verdacht auf eine PPI ist die präoperative Gelenkpunktion die diagnostische Methode der Wahl. Das Problem der Punktion stellen die möglichen falsch-positiven oder falsch-negativen Ergebnisse dar. Etwas sensitiver ist die präoperative arthroskopische oder offene Biopsie²⁵. Intraoperativ stehen weitere Indikatoren und Parameter wie das Vorhandensein von Eiter, die makroskopische Begutachtung des Gewebes durch den Operateur sowie die Schnellschnittdiagnostik zur Verfügung. Entscheidende Diagnoseparameter wie die intraoperativ entnommenen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie stehen erst postoperativ zu Verfügung und können die Arbeitsdiagnose bestätigen oder widerlegen²⁵. Eine Übersicht über die diagnostischen Verfahren sowie deren Wertigkeit gibt Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1 - Diagnostische Methoden zur Identifikation von PPI und ihre Wertigkeiten. Die linke Spalte gibt den jeweiligen "Test" an, diese sind klassifiziert in "Laborparameter", "Radiologie", Mikrobiologie", und "Histopathologie". Die angegebene "Sensitivität" und "Spezifität" sind eine Auswahl aktueller Literatur, s. Quellenangaben der einzelnen Tests. Unter dem Punkt "Mikrobiologie" wird nach dem Material differenziert, aus welchem die Keimanzucht erfolgt ("Punktat", "Gewebe") sowie ob dieses "präoperativ" oder "intraoperativ" entnommen wird. Die präoperative Gewebeentnahme erfolgt als mini-open-Biopsie. Die Tabelle beschränkt sich auf Methoden, die standardmäßig im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin angewandt werden. Obsolete Methoden (Gramfärbung) finden keine Berücksichtigung. Neue Techniken (Polymerase-Kettenreaktion, synoviale Leukozytenzahl, synoviales CRP) werden im Diskussionsteil der Arbeit besprochen.

Test	Sensitivität	Spezifität	
Laborparameter			
CRP	$64 - 100^{26-35}$	40 - 100 ²⁶⁻³⁵	
BSG	$47 - 92^{26,27,30-32}$	$53 - 85^{26,27,30-32}$	
Leukozyten	$14 - 91^{27,33,34}$	$72 - 92^{27,33,34}$	
	Radiologie		
Röntgen	_a	_a	
Szintigraphie	33 - 88 ³⁶⁻³⁹	76 - 90 ³⁶⁻³⁹	
Mikrobiologie			
Punktat, präoperativ	57 - 86 ^{26,33,35,40}	50 - 96 ^{26,33,35,40}	
Gewebe, präoperativ	82-88 ^{35,41}	98-100 ^{35,41}	
Synovia, intraoperativ	44 - 80 ^{25,42}	94 - 97 ^{25,42}	
Gewebe, intraoperativ	$61 - 94^{26,33,43-45}$	92 - 100 ^{26,33,43-45}	
Sonikation	$60 - 91^{45-47}$	81 - 99 ⁴⁵⁻⁴⁷	
Histopathologie			
Schnellschnitt	$71 - 90^{26,29,48-50}$	87 - 100 ^{26,29,48-50}	
Konventionell	42 – 94 ^{29,33,35,51-53}	87 - 98 ^{29,33,35,51-53}	

^a Nativröntgen wird in der Literatur allgemein eine niedrige Sensitivität und Spezifität zugeschrieben, ohne dass entsprechende Werte genannt werden⁵⁴.

Auffällig ist eine hohe Varianz der jeweiligen Parameter bezüglich Sensitivität und Spezifität. Erstens zeigt dies, dass die Diagnose einer periprothetischen Infektion nur durch die Zusammenschau von verschiedenen Diagnoseparametern möglich ist, da keiner der Parameter eine einhundertprozentige Sensitivität aufweist. Zum anderen wird deutlich, dass die Wertigkeit der einzelnen Parameter offensichtlich stark von der zugrundeliegenden Definition der Infektion abhängig ist. So werden in den jeweiligen Arbeiten unterschiedliche Definitionen einer PPI verwendet, wodurch sich die unterschiedliche Sensitivität und Spezifizität teilweise erklären lassen. Dies stellt ein wesentliches Problem in der vereinheitlichten Betrachtungsweise und Interpretation der Arbeiten und Diagnoseparameter dar.

1.1.5 Therapie

Die Therapie der PPI besteht zumeist aus einer chirurgischen Intervention in Kombination mit einer antibiotischen Therapie. Abhängig von Anamnese, Zeitpunkt der Infektion und Allgemeinzustand des Patienten wird das Ausmaß der chirurgischen Therapie individuell festgelegt. Dies kann von einem Débridement mit Prothesenretention über einen einzeitigen oder zweizeitigen Prothesenwechsel bis zum ersatzlosen Ausbau der Prothese oder einer Suppressionstherapie reichen. Die differenzierte antibiotische Therapie erfolgt häufig als Kombinationstherapie, in Abhängigkeit von Erregerspektrum und der Resistenzlage^{23,24}.

1.2 Einführung in die Aufgabenstellung

Die präoperative Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Revisionsursache ist für die korrekte Therapie und die weitere Prognose des Patienten von essentieller Bedeutung. Besonders die Abgrenzung der low-grade Infektion gegenüber einer aseptischen Lockerung kann aufgrund der unspezifischen Präsentation eine diagnostische Herausforderung darstellen. Die wegweisenden Ergebnisse der intraoperativen Proben für Histopathologie und Mikrobiologie stehen in der Regel erst postoperativ zur Verfügung und können erst dann die präoperative Arbeits- oder Verdachtsdiagnose bestätigen oder aber widerlegen. In mehrere Arbeiten konnte gezeigt werden, dass nach Vorliegen der Ergebnisse der intraoperativ entnommenen Proben präoperativ unerkannte PPI identifiziert werden können 55,56.

Aber auch durch die intraoperativ entnommenen Proben ist es nicht immer möglich, eine PPI mit absoluter Sicherheit zu erkennen oder auszuschließen (s. Tabelle 1.1). Daher bestimmen stets die Zusammenschau prä- und intraoperativer diagnostischer Tests, sowie zum Teil auch die individuelle subjektive Wertung, die Diagnose der PPI.

Um die diagnostische Sicherheit einer aseptischen oder septischen Lockerung zu verbessern und zu vereinheitlichen, wurden objektive Kriterien für das Vorliegen einer PPI definiert. International angewandte Definitionen sind dabei vor allem die Klassifikation der American Academy of Orthopeadic Surgeons (AAOS) und die Zimmerli-Klassifikation (s. Kap. 2.4.1 und 2.4.2). Erstere wird vorrangig in den USA verwendet, letztere vor allem in Europa.

Die Kriterien beider Klassifikationen sind in der Wertung und Zusammenstellung der einzelnen Diagnoseparameter unterschiedlich, sodass verschiedene Definitionen für das Vorliegen einer PPI folgen. Es ist daher denkbar, dass bestimmte Fälle nach der einen Klassifikation als Infekt gewertet werden, nach der anderen hingegen als aseptische Lockerung. Je nach Wahl der Klassifikation würde für den Einzelfall eine andere Diagnose und konsekutive Therapie resultieren.

Bisher gibt es keine Studien, die vergleichend den Einfluss der Infektdefinition auf die Diagnosestellung der PPI untersuchen. Ein solcher Vergleich der beiden am häufigsten verwendeten Klassifikationssystem soll in dieser Arbeit erstmalig vorgenommen werden.

Auch die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Parameter ist von der Zuordnung der Fälle als septisch oder aseptisch entsprechend der zugrundeliegenden Definition einer PPI abhängig. Exemplarisch gibt Tabelle 1.1 eine Übersicht über verschiedene Infektparameter mit einer jeweiligen großen Varianz an Sensitivität und Spezifität, je nach dem verwendeten Goldstandard zur Infektklassifikation. Am gleichen Patientenkollektiv hätte eine veränderte Definition der PPI somit möglicherweise auch andere Wertigkeiten der angewandten Methoden zur Folge. Es soll daher in dieser Arbeit untersucht werden, inwiefern Sensitivität und Spezifität der diagnostischen Parameter von der Wahl der Infektdefinition abhängt.

1.3 Zielsetzung

Die vorliegende Studie stellt eine retrospektive Aufarbeitung der Ursachen von Hüft-TEP-Revisionsoperationen des Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, im Zeitraum Januar 2006 – Dezember 2012 dar.

Ziele der Arbeit sind:

- 1) Die Häufigkeiten der zugrundeliegenden Revisionsursachen entsprechend der Arbeitsdiagnose während des klinischen Aufenthaltes sollen ermittelt werden.
- 2) Weiterhin soll eine Reevaluation der untersuchten Fälle unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben erfolgen, mit dem Ziel präoperativ unerkannte PPI zu identifizieren. Die Klassifikation der Fälle als septisch bzw. aseptisch erfolgt entsprechend der Kriterien zweier international angewandter Infektklassifikationen, der AAOS- und der Zimmerli-Klassifikation.
- 3) Die diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP sowie der intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie soll berechnet werden. Dies geschieht ebenfalls auf Grundlage der beiden genannten Referenzklassifikationen.
- 4) Mögliche Diskrepanzen der parallel bestehenden Infektklassifikationen sollen aufgezeigt und ihre Folgen für die Diagnosestellung und Wertung der einzelnen Infektparameter diskutiert werden.
- 5) Schließlich soll die vorliegende Arbeit bestehende Probleme der Infektidentifikation aufzeigen und so einen Beitrag zur verbesserten Diagnostik und Therapie periprothetischer Infektionen des Hüftgelenks leisten.
- 6) Auf Grundlage der in dieser Arbeit diskutierten Parameter soll eine neue, vereinheitlichende Infektdefinition vorgeschlagen werden.

2. Methodik

2.1 Ethikantrag

Vor Beginn der Datenerhebung wurde die vorliegende Arbeit der zuständigen Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zur Begutachtung vorgelegt. Es wurden keine Bedenken gegen die Erhebung und anschließende Veröffentlichung der Ergebnisse geäußert und ein positives Votum erteilt. Der Antrag ist gelistet unter der Antragsnummer EA1/126/13.

2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Dieser Studie liegen retrospektiv erhobene Daten von insgesamt 1084 H-TEP Revisionsoperationen zugrunde. Es wurden alle Patientin konsekutiv erfasst, die sich im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2012 am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin, Standort Campus Charité Mitte, einer Revisionsoperation am Hüftgelenk unterzogen haben.

Für die Selektion der Fälle aus der hauseigenen Datenbank wurden die in Tabelle 2.1 genannten OPS-Codes der Kategorie 5-821 "Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Hüftgelenk", OPS-Version 2012⁵⁷, verwendet .

Tabelle 2.1 - Zur Fallrecherche verwendete OPS Codes Version 2012 der Kategorie 5-821 "Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Hüftgelenk"⁵⁷. Aufgelistet sind Code und zugehörige Diagnose.

OPS 2012 Code	Diagnose	
5-821.1	Wechsel einer Femurkopfprothese	
5-821.2	Wechsel einer Gelenkpfannenprothese	
5-821.3	Wechsel einer zementierten Totalendoprothese	
5-821.4	Wechsel einer nicht zementierten Totalendoprothese	
5-821.5	Wechsel einer Totalendoprothese, Hybrid (teilzementiert)	
5-821.6	Wechsel einer Totalendoprothese, Sonderprothese	
5-821.7	Entfernung einer Totalendoprothese	

Die folgenden Daten wurden für jeden der untersuchten Fälle aus Arztbrief, Operationsbericht und elektronisch gelisteten Befunden zusammengetragen und anonymisiert weiterverarbeitet:

- 1) **Patientendaten:** Hausinterne Fallnummer, Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Anzahl und Art etwaiger Begleiterkrankungen;
- 2) **Daten zu präoperativer Diagnostik:** Anamnese, körperliche Untersuchung, CRP (Serum), Leukozytenzahl (Blutbild), BSG, mikrobiologische Kultur des präoperativen Gelenkpunktats, mikrobiologische Kultur präoperativer offener Biopsie, Datum und Befund präoperativer Bildgebund (Röntgen, CT, MRT der Hüfte);
- 3) Daten zu Operation und postoperativem Verlauf: Operationsdatum, Hauptdiagnose, orthopädische Nebendiagnosen, intraoperativer Befund, Therapie, mikrobiologische Kultur von intraoperativ entnommenem Aspirat, Gewebe und Sonikation, Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung intraoperativ gewonnener Gewebeproben, Datum und Befund postoperativer Röntgenkontrollen;
- 4) **Spezielle Anamnese zur Hüft-TEP:** Jahr und Ort der Primärimplantation, Anzahl vorangegangener Revisionsoperationen, Indikationen vorangegangener Revisionsoperationen, Jahr der letzten vorangegangenen Revisionsoperation

Die ausgewerteten Daten sind ausschließlich im Rahmen der klinischen Routine erhoben worden, zum Zweck dieser Arbeit wurden keine zusätzlichen Untersuchungen durchgeführt. Eine Nachuntersuchung fand regelhaft sechs Wochen postoperativ statt.

Die Daten wurden aus den Programmen SAP ERP^a, Centricity^b und OpDis^c exportiert und in einem Microsoft-Excel-Dokument^d gelistet. Für die Weiterverarbeitung erfolgte eine Anonymisierung durch Verwendung von laufenden Nummern.

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren der Austausch oder die Entfernung von mindestens einer mechanischen Komponente des Gelenkersatzes sowie die vollständige Dokumentation des Falles (s. Kap. 2.2). Ausgeschlossen wurden Fälle mit malignen Erkrankungen im Bereich des operierten Hüftgelenks sowie Fälle mit unvollständigem Datensatz oder fehlenden Untersuchungen.

^a SAP ERP 6.0, SAP SE, Walldorf, Germany

^b Centricity, GE Health Care

^c OpDis 9.0: cHMS Version 9.0.1.0, c.a.r.u.s. Hospital Management System, c.a.r.u.s. HNS GmBH, Bormbach 9, 22848 Norderstedt

^d Microsoft Office Excel, Version 2010

2.3 Revisionsursachen und deren Diagnostik

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden die Revisionsursachen des Patientenkollektives analysiert. Bei einem zweizeitigen septischen Wechsel wurde jeweils nur die Explantation der H-TEP erfasst. Zur Vermeidung von Doppelerfassungen wurde bei Vorliegen von mehr als einer Revisionsursache die pathophysiologisch führende dargestellt. So wurde z.B. bei der septischen Lockerung oder einer Luxation auf dem Boden eines Infektes die Infektion als führende Diagnose gewertet.

2.3.1 Diagnostischer Algorithmus und präoperative Arbeitsdiagnosen

Die präoperativen Arbeitsdiagnosen wurden nach Vorstellung in der orthopädischen Ambulanzsprechstunde unter Berücksichtigung der anamnestischen, klinischen, laborchemischen und radiologischen Befundkonstellation gestellt. Zusätzlich wurden Ergebnisse aus Punktion oder Biopsie mit einbezogen.

Im Allgemeinen erfolgte bei Vorstellung des Patienten in der Sprechstunde neben Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung eine native Röntgenuntersuchung der Hüfte in zwei Ebenen (Beckenübersicht und axiale Aufnahme). Bei Bedarf wurden zusätzliche radiologische Untersuchungen wie eine CT (bei V.a. Frakturen, Lockerungen, Osteolysen) oder eine MRT (bei V.a. Weichteilproblematiken) veranlasst. Des Weiteren erfolgte standardmäßig die laborchemische Bestimmung von kleinem Blutbild, CRP, BSG, Quick-Wert, International Normalized Ratio (INR), aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Kreatinin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), sowie weiteren Parametern bei Bedarf.

2.3.2 Kriterien für die Durchführung eines septischen Wechsels

Die Entscheidung zur septischen bzw. aseptischen Therapieplanung erfolgte stets individuell, basierend auf einer Zusammenschau von anamnestischen, klinischen und paraklinischen Befunden.

Anamnestische Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer PPI waren^{23,33}:

- Unklare Schmerzen im Hüftgelenk
- Vorausgegangene Revisionen
- Frühlockerung
- Wundheilungsstörungen
- Prolongierte Wundsekretion
- Nacht- und Ruheschmerz
- Luxationen unklarer Ursache

In der klinischen Untersuchung waren eine Fistel sowie ein gerötetes, überwärmtes, schmerzhaftes Hüftgelenk wegweisend für eine Infektion. Paraklinische Hinweise für eine PPI bestanden bei erhöhten Entzündungsparametern (CRP > 1 mg/dl, Leukozyten > 12/nl, BSG > 30mm/h)⁵⁸. Röntgenologisch galten vor allem frühe Lockerungssäume oder unklare osteolytische Veränderungen als mögliche radiologische "Infektzeichen" ^{59, S.392}.

Bestand aufgrund der anamnestischen, klinischen oder paraklinischen Befunde der Verdacht einer PPI, wurde eine Punktion des Hüftgelenkes durchgeführt. Im Falle eines positiven Keimnachweises wurde ein septischer Wechsel veranlasst.

Bei negativem Punktionsbefund und weiterhin bestehendem Verdacht einer PPI wurde in der Regel eine offene mini-open Biopsie vorgenommen. Von diesem Vorgehen abweichend wurde in Einzelfällen auch eine Biopsie ohne vorhergehende Punktion durchgeführt, z.B. bei Vorliegen von Befunden einer bereits extern erfolgten Punktion. Bei positivem Keimnachweis durch offene Biopsie wurde ebenfalls eine septische Therapie eingeleitet.

Abbildung 2.1 gibt den erläuterten präoperativen Algorithmus orientierend wider.

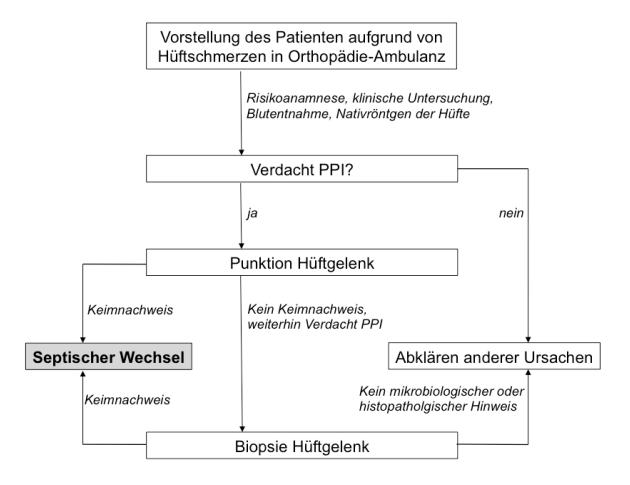


Abbildung 2.1 – Diagnostischer Algorithmus zur Therapieentscheidung septischer Wechsel bzw. Abklären anderer Ursachen

Intraoperativ standen zusätzliche Befunde wie das Vorliegen periprothetischen Eiters oder die histopathologische Schnellschnittanalyse zur Verfügung, welche die Entscheidung zum septischen Wechsel nochmals beeinflussen konnten. Eine Schnellschnittdiagnostik wurde insbesondere dann durchgeführt, wenn eine Infektion präoperativ nicht sicher ausgeschlossen werden konnte und der Patient eine diagnostische Biopsie ablehnte. Eine Beurteilung des intraoperativen Befundes durch den Operateur war ebenfalls rechtfertigend für die Entscheidung zum septischen Wechsel.

Es wurden standardmäßig intraoperativ Proben für mikrobiologische Kultur und Histopathologie (Paraffinschnitt) entnommen. Die Ergebnisse waren erst postoperativ verfügbar und hatten daher keinen Einfluss auf das operative Vorgehen bzw. die operative Therapieplanung. Diese Proben waren die Grundlage für die in dieser Arbeit vorgenommenen Reevaluation der Fälle (s. Kap. 2.4). Die Darstellung der Revisionsursachen im Ergebnisteil erfolgt daher erst ohne (s. Kap. 3.2), anschließend mit Berücksichtigung der intraoperativen Proben (s. Kap. 3.4).

Zur besseren Übersicht fasst Tabelle 2.2 alle Untersuchungen zusammen, die im Rahmen jedes Revisionseingriffes standardmäßig durchgeführt wurden.

Tabelle 2.2 – Standardmäßig durchgeführte Untersuchungen zur Abklärung einer septischen bzw. aseptischen Genese bei Revisionseingriffen.

Präoperative Parameter

- Risikoanamnese*
- klinische Untersuchung
- Nativröntgen der Hüfte
- Kleines Blutbild und Entzündungsparameter (positiv wenn CRP >1 mg/dl bzw. Leukozytenzahl > 12/nl bzw. BSG >30mm/h), Quick-Wert, INR, aPTT, Kreatinin, TSH
- ggf. präoperative Punktion des Hüftgelenks für Keimnachweis
- ggf. offene Biopsie für Keimnachweis und Histopathologie

Intraoperative Parameter

- makroskopische Beurteilung durch den Operateur (z.B. Vorliegen intraoperativen Eiters)
- Schnellschnittdiagnostik
- konventionelle Histopathologie (Ergebnisse erst postoperativ verfügbar)
- Mikrobiologische Kultur von Punktat, Gewebeproben, Sonikat (Ergebnisse erst postoperativ verfügbar)

^{*} Risikoanamnese: unklare Schmerzen im Hüftgelenk, vorausgegangene Revisionen, Frühlockerung, Wundheilungsstörungen, Prolongierte Wundsekretion, Nacht- und Ruheschmerz, Luxationen unklarer Ursache

2.3.3 Mikrobiologische Untersuchungen

Alle mikrobiologische Proben wurden am Institut für Mikrobiologie und Hygiene der Charité Universitätsmedizin Berlin, Standort Campus Virchow Klinikum, untersucht. Die Proben wurden bei Raumtemperatur in sterilen Röhrchen (ggf. mit Kochsalzlösung versetzt) transportiert und es vergingen ca. drei Stunden zwischen Probenabnahme und Beginn der Aufarbeitung. Es erfolgte eine Gram-Färbung sowie die Bebrütung von Flüssigkulturen (Thioglycolat-Bouillon) und Festkulturen (aerob: Columbia-Agar, Kochblutagar; anaerob: Wilkins-Chalgren Agar). Bei Anzucht eines Erregers erfolgte eine Resistogrammbestimmung. Alle Kulturen wurden für 14 Tage bebrütet.

2.3.4 Histopathologische Untersuchungen

Intraoperativ wurden Gewebeproben (insbesondere periprothetische Membranen und Neokapselgewebe) zur histopathologischen Aufarbeitung entnommen. Diese wurden unmittelbar in 4%-Formaldehyd fixiert. Im Institut für Pathologie erfolgte die Einbettung in Paraffin sowie das Schneiden der Proben in Scheiben von 5 μm Dicke. Die Färbung der Zuschnitte erfolgte mit Hämatoxylin und Eosin (HE-Färbung). Anschließend wurden die Proben entsprechend der Konsensus-Klassifikation ausgewertet⁶⁰.

Hierbei werden vier verschiedene Darstellungen der periprothetischen Membran unterschieden:

- 1) **Abrieb-induzierter Typ / Typ I** (s. Abbildung 2.2): Es herrschen Makrophagen und multinukleäre Riesenzellen vor. Kleinere PE-Partikel von ca. 2 μm Größe können sich intrazellulär in Makrophagen befinden, größere Partikel von 5 μm in multinukleären Riesenzellen. Die Summe dieser beiden Zelltypen sollte zumindest 20% der Schnittfläche einnehmen. Lymphozyten sind vereinzelt vorhanden. Bei nur vereinzelten Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen ist differentialdiagnostisch der fribröse Typ zu diskutieren. Abriebpartikel finden sich v.a. in der Nähe nekrotischer Areale. Sie lassen sich teilweise anhand von Größe, Form, Doppelbrechung, Farbe oder zusätzlichen Methoden in Polyethylen, Metall, Polymethylmethacrylat oder Keramik differenzieren.
- 2) Infektiöser Typ / Typ II (s. Abbildung 2.3): low-grade und high-grade Infektion zeigen unterschiedliche Charakteristika der periprothetischen Membran. Die high-grade Infektion ist durch das Vorherrschen neutrophiler Granulozyten in ödematösem Gewebe charakterisiert. Die low-grade Infektion zeigt neben Ödem und Infiltration von Neutrophilen v.a. Granulationsgewebe mit aktivierten Fibroblasten und Proliferation

kleiner Blutgefäße. Plasmazellen und Lymphozytenaggregate werden häufiger beobachtet als bei Typ I. In unklaren Fällen wird die Anzahl neutrophiler Granulozyten genau quantifiziert, falls nötig mit Hilfe einer CD-15 Immunhistologie. Als Minimalkriterium sollten bei 400-facher Vergrößerung in der Summe mindestens 23 neutrophile Granulozyten in 10 HPF vorliegen ⁵³.

- 3) **Mischtyp / Typ III**: Areale von Typ I und Typ II liegen gemeinsam vor und keiner der beiden Typen überwiegt deutlich.
- 4) **Fibröser Typ (Indifferenztyp)** / **Typ IV**: Es herrscht kollagenreiches Bindegewebe vor. Fibroblasten, Makrophagen und neutrophile Granulozyten können vorhanden sein⁶⁰.

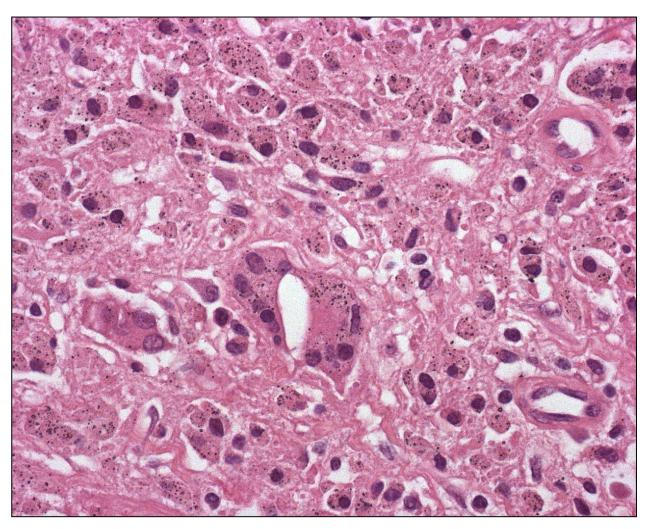


Abbildung 2.2 – Periprothetische Membran Typ I. Dieser Ausschnitt einer abriebinduzierten Membran zeigt zahlreiche mit Abriebpartikeln beladene Makrophagen und einige multinukleäre Riesenzellen, HE-Färbung, Originalvergrößerung x400. Die Verwendung des Bildes erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. med. Lars Morawietz, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam.

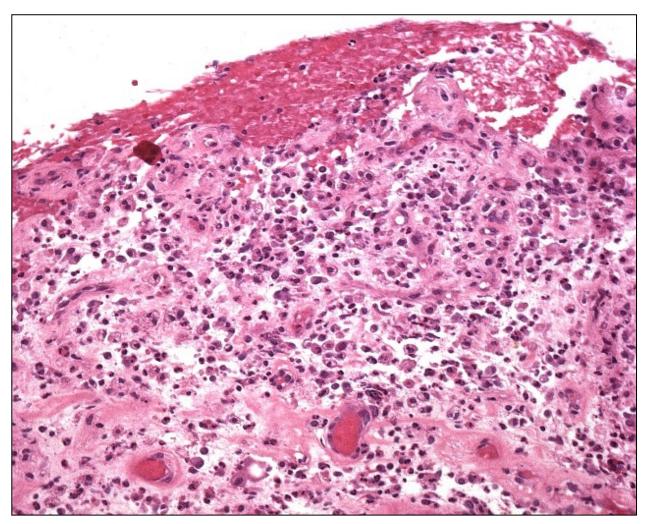


Abbildung 2.3 – Periprothetische Membran Typ II. Dieser Ausschnitt einer infektiösen Membran zeigt zahlreiche neutrophile Granulozyten. HE-Färbung, Originalvergrößerung x400. Die Verwendung des Bildes erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Priv.-Doz. Dr. med. Lars Morawietz, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam.

2.4 Reevaluation der Revisionsursachen unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben

Eine vollständige Revisionsursachendiagnostik ist generell erst postoperativ, unter Berücksichtigung intraoperativ entnommener Proben für Mikrobiologie und Histopathologie, möglich. Daher erfolgte in dieser Arbeit eine Reevaluation der präoperativen Arbeitsdiagnosen unter Berücksichtigung der intraoperativ entnommenen Proben, anhand derer Ergebnisse die Fälle entsprechend der Kriterien zweier Referenzklassifikationen (AAOS-Klassifikation⁵⁸, Zimmerli-Klassifikation¹⁶) erneut in septisch und aseptisch eingeteilt wurden. Die PPI-definierenden Kriterien beider Klassifikationen sind im Folgenden dargestellt.

2.4.1 Definition der periprothetischen Infektion nach AAOS-Kriterien

Das Vorliegen eines der nachfolgend genannten Kriterien definiert gemäß den Kriterien der AAOS-Klassifikation eine PPI⁵⁸.

- 1) Vorhandensein einer mit der Prothese kommunizierenden Fistel
- 2) Nachweis eines phänotypisch identischen Keimes in mindestens zwei unabhängigen Gewebe- oder Gelenkflüssigkeitsproben des betroffenen Gelenkes
- 3) Vorliegen von mindestens drei der folgenden Kriterien:
 - erhöhtes CRP (in dieser Untersuchung CRP > 10 mg/l) kombiniert mit erhöhter
 BSG (> 30 mm/h)
 - erhöhte Leukozytenzellzahl in der Synovia (> 3000 Zellen/μl) oder positiver Test der synovialen Leukozytenesterase ("++"-Umschlag)
 - erhöhter Anteil segmentkerniger neutrophiler Granulozyten in der Synovia (> 80%)
 - einmaliger Keimnachweis in einer Gewebe- oder Gelenkflüssigkeitsproben des betroffenen Gelenkes
 - positive histopathologische Untersuchung

2.4.2 Definition der periprothetischen Infektion nach Kriterien von Zimmerli et al.

Gemäß der Definition nach Zimmerli et al. definiert das Vorliegen eines der nachfolgend genannten Kriterien eine PPI hinreichend oder zeigt einen hochgradigen Verdacht an¹⁶.

- 1) Vorhandensein einer mit der Prothese kommunizierenden Fistel
- 2) der histopathologische Nachweis einer Entzündung in intraoperativ entnommenen Proben des periprothetischen Gewebes
- 3) Vorhandensein von periprothetischem Eiter ohne andere eruierbare Ursache
- 4) Nachweis eines identischen Keimes in mindestens zwei intraoperativen Gewebe- oder Gelenkflüssigkeitsproben, oder eines Keimes in einer intraoperativen Probe kombiniert mit identischem Keimnachweis aus präoperativer Punktion

2.4.3 Analyse der Standzeiten

Für alle in dieser Arbeit untersuchten Revisionsoperationen wurde die Standzeit der Endoprothesen ermittelt.

Für Fälle ohne vorangegangene Revisionsoperation war diese definiert als die Zeitspanne zwischen der untersuchten Indexoperation und der Primärimplantation. Im Falle vorangegangener Revisionsoperation wurde die Zeitspanne zwischen der Indexoperation und der letzten Revisionsoperation berechnet.

Aufgrund fehlender Dokumentation des genauen Datums (in der Regel meist nur die Jahreszahl) von Primärimplantation bzw. vorangegangenen Revisionsoperationen wurde einheitlich der 30. Juni des dokumentierten Jahres als Berechnungsgrundlage gewählt.

Die Standzeiten der septischen und aseptischen Gruppen wurden miteinander verglichen. Dabei wurden nach oben genannten Kriterien mehrere septische Gruppen gebildet (septisch gewechselt bei präoperativer Arbeitsdiagnose PPI, Reevaluation durch AAOS-Klassifikation, Reevaluation durch Zimmerli-Klassifikation). Diese wurden jeweils gegen die aseptische Referenzgruppe verglichen, die aus allen eindeutig aseptischen Lockerungen bestand (Keimnachweis negativ, Histopathologie Typ I oder Typ IV). Andere Revisionsursachen wurden ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Fälle ohne sicher dokumentierte Standzeit.

2.5 Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Proben

Im dritten Teil dieser Arbeit wurde die diagnostische Wertigkeit (Sensitivität, Spezifität, Korrektheit) von intraoperativ entnommenen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie ermittelt.

Die Einteilung der Fälle in die septische bzw. aseptische Gruppe erfolgte auf Grundlage der zuvor durchgeführten Reevaluation nach den Kriterien der AAOS- und Zimmerli-Klassifikation (s. Kap. 2.4). Daher wurden Sensitivität, Spezifität und Korrektheit jeweils einmal unter Verwendung der Kriterien der AAOS-Klassifikation und einmal unter Verwendung der Kriterien der Zimmerli-Klassifikation ermittelt. Dieses Vorgehen ist in Abbildung 2.4 beispielhaft für die Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der mikrobiologischen Proben gezeigt. Die Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der histopathologischen Proben erfolgte auf gleiche Weise.

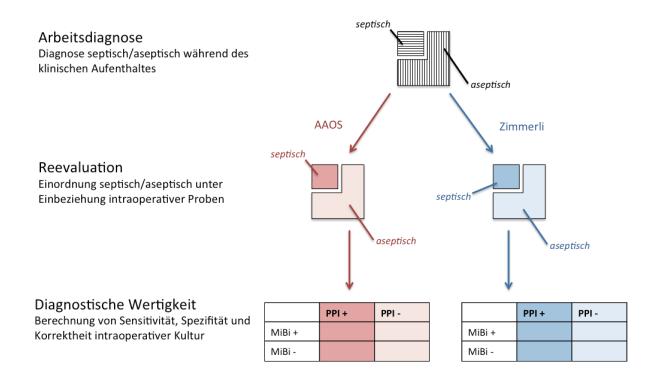


Abbildung 2.4 - Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativ entnommenen Proben für die mikrobiologische Kultur. Oben, erster Teil der Arbeit: Die Einteilung der Fälle in septische bzw. aseptische Revisionsursachen erfolgte entsprechend der dokumentierten Arbeitsdiagnose. Mitte, zweiter Teil der Arbeit: Die Reevaluation der Revisionsursachen in septisch bzw. aseptisch wurde unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben durchgeführt. Dabei erfolgte die Klassifikation jeweils einmal entsprechend der Kriterien der AAOS- bzw. der Zimmerli-Klassifikation. Unten, dritter Teil der Arbeit: Die Berechnung der diagnostischen Wertigkeit der intraoperativen Proben auf Grundlage der zuvor vorgenommenen Reevaluation wurde durchgeführt. Die Einteilung der Fälle erfolgte in die septische ("PPI +") bzw. aseptische ("PPI -") Spalte sowie in die Zeile mit positivem ("MiBi +") bzw. negativem ("MiBi -") intraoperativem Keimnachweis. Aus der Vierfeldertafel wurde die Sensitivität, Spezifität, der positive und negative prädikative Wert (PPV und NPV), sowie die Korrektheit berechnet. Die Vierfeldertafel ist hier beispielhaft für die intraoperative Mikrobiologie gezeigt, gleiches Vorgehen fand für die histopathologischen Proben statt.

Der histopathologische Befund wurde als positiv für eine PPI gewertet, wenn eine periprothetische Membran vom Typ II (infektiöser Typ) oder Typ III (Mischtyp) vorlag.

Der mikrobiologische Befund wurde bei Anzucht eines identischen Mikroorganismus in mindestens zwei intraoperativen Proben (Biopsie, Punktion oder Sonikation) als positiv für eine PPI gewertet.

2.6 Statistische Verfahren

Für alle statistischen Berechnungen dieser Arbeit wurde die Software "IBM SPSS Statistics" verwendet^e. Es erfolgte eine Beratung durch eine Mitarbeiterin des "Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie" der Charité Universitätsmedizin Berlin^f.

_

e IBM SPSS Statistics Version 23

Zur Prüfung einer eventuell gegebenen Normalverteilung wurde der *Kolmogorov-Smirnov-Test* verwendet. Die Testung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Standzeiten der septischen und aseptischen Gruppen wurde mittels eines nicht-parametrischen *Mann–Whitney-U-Tests* für ungepaarte und unabhängige Stichproben vorgenommen.

Alle Tests wurden zweiseitig angewandt und ein p < 0.05 als signifikant gewertet.

Die graphische Darstellung der Werte als Boxplot wurde mit dem Programm MATLAB 8.0 erstellt^g. Unter folgenden Bedingungen wurden Werte als Ausreißer gewertet und mit einem + außerhalb des Whiskers dargestellt:

- 1) Wert > q3+w(q3-q1),
- 2) Wert < q1-w(q3-q1),

wobei q1 = Prezentile 25, q3 = Perzentile 75, w = maximale Länge des Whiskers mit <math>w = 1,5. Signifikante Unterschiede wurden graphisch durch das Zeichen "* "dargestellt.

20

 $f \\ Institut f \\ \"ur Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charit\'e - Universit\\ \"atsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin \\ Franklin \\ \'e Franklin \\ Frankl$

^g MATLAB 8.0, Release MaST. MATLAB and Statistics Toolbox Release 2012b, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States. 2012

3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 1084 Fälle mit den OPS-Codes 5-821.1 – 5.821.7 im Zeitraum Januar 2006 bis Dezember 2012 ermittelt.

Siebzehn Fälle wurden aufgrund grober Unvollständigkeit des Datensatzes, drei Fälle aufgrund von malignen Erkrankungen im Bereich des ipsilateralen Hüftgelenkes ausgeschlossen. Es verblieben somit 1064 Fälle für die Analyse der Revisionsursachen (Kap. 3.1 - 3.2).

Für insgesamt 206 der 1064 Fälle waren bei der retrospektiven Datenerhebung im Rahmen dieser Arbeit mikrobiologische oder histopathologische Befunde nur ungenügend zugänglich. Diese 206 Fälle wurden von der Analyse der infektiösen Fragestellungen ausgeschlossen (Kap. 3.3. – 3.6). Sechzehn septisch gewechselte Fälle wurden trotz fehlender histopathologischer Befunde eingeschlossen, da für diese eine klare Indikation für den septischen Wechsel dokumentiert war (s. Kap. 3.2.1). Es verblieben somit 858 Fälle für die Analyse der präoperativen und intraoperativen Diagnostik.

Abbildung 3.1 zeigt eine Übersicht ein- und ausgeschlossener Fallzahlen.

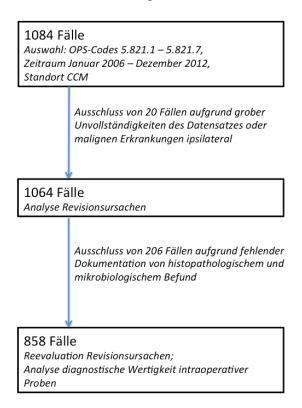


Abbildung 3.1 - Einschluss von Fällen für die Analyse von Revisionsursachen (n=1064) und infektiösen Fragestellungen (n=858).

3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Es wurden 1064 Fälle für die Analyse der Revisionsursachen eingeschlossen, davon waren 377 Fälle männliche Patienten und 687 Fälle weibliche Patientinnen. In 493 Fällen erfolgte die Revision der linken Hüfte und in 571 Fällen die der rechten. Tabelle 3.1 beschreibt die Altersverteilung des Kollektivs.

Tabelle 3.1 – Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n = 1064).

Stat. Parameter	Alter in Jahren
Durchschnitt	68,3
Spannweite	23,2 – 97,7
Median	70,9
1. Quartil	62,0
3. Quartil	76,3
IQR	14,3

Die 1064 Fälle waren Revisionen von insgesamt 908 Patienten: Insgesamt 781 Patienten (86,0%) wurden während des untersuchten Zeitraumes einmalig revidiert (494 weiblich, 287 männlich). Bei den verbleibenden 127 Patienten erfolgten zwei oder mehr Revisionen im untersuchten Zeitraum: 107 (11,8%) der Patienten (68 weiblich, 39 männlich) wurden während des untersuchten Zeitraumes zweimal revidiert und 13 (1,4%) Patientinnen dreimal (13 weiblich). Sechs Patienten (0,7%) wurden viermal (drei weiblich, drei männlich) sowie eine Patientin (0,1%) sechsmal revidiert.

Von allen doppelt- oder mehrfach gelisteten Patienten (n=127) erfolgte bei 33 Patienten (26,0% von 127) eine beidseitige Revision, wobei links und rechts als getrennte Fälle durchgeführt und dokumentiert waren.

3.2 Revisionsursachen

Die Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektives sind in Abbildung 3.2 dargestellt. Dabei war die aseptische Lockerung mit 600 Fällen (56,4%) am häufigsten, gefolgt von der PPI mit 187 Fällen (17,6%) und der Luxation mit 105 Fällen (9,9%). In 29 Fällen (2,7%) erfolgte eine Revision aufgrund von Materialversagen. Von diesen waren fünf Fälle Schaftbrüche, 18 Fälle Pfannenbrüche oder kombinierte Pfannen- und Inlaybrüche, drei Fälle Keramikinlaybrüche ohne begleitenden Pfannenbruch sowie drei Fälle Keramikkopfbrüche.

Abbildung 3.2 klassifiziert septische und aseptische Fälle entsprechend der während des klinischen Aufenthaltes gestellten Arbeitsdiagnose. Die Reevaluation unter Berücksichtigung der

intraoperativen Proben wird in den unten folgenden Abschnitten dargestellt (Kap. 3.4.). Die in Abbildung 3.2 unter "Sonstige" aufgeführten Fälle sind in Tabelle 3.2 differenziert aufgelistet.

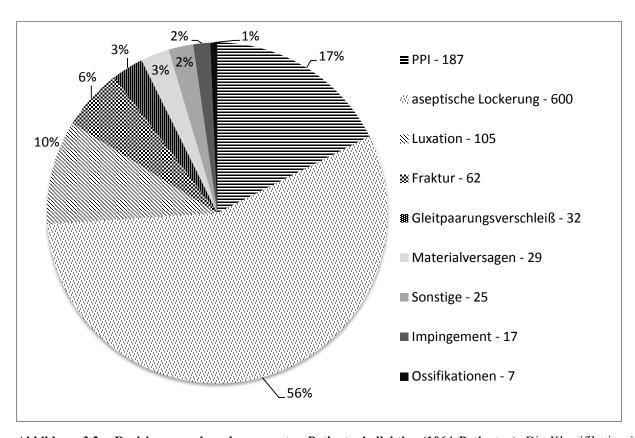


Abbildung 3.2 - Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektivs (1064 Patienten). Die Klassifikation in septische bzw. aseptische Fälle erfolgte anhand der Arbeitsdiagnose während des klinischen Aufenthaltes. Die Gruppe "Sonstige" sind in Tabelle 3.2 näher differenziert.

Tabelle 3.2 - Aufschlüsselung der Revisionsursachen der unter "Sonstige" gelistete Fälle (n = 25).

Revisionsursache	Anzahl
Gluteale Insuffizienz	9
Beinlängenindifferenz	5
Pfannenfehlpositionierung	3
Dislokation der Pfanne in kleines Becken	2
Kopf-Konus-Missmatch	2
Hämatomverhalt postoperativ ^a	2
Serom subkutan mit verlängerter Wundsekretion ^a	1
Schaftfehlpositionierung	1
Gesamt	25

^a Therapie mit Austausch von Kopf und Inlay

3.2.1 Septisch gewechselte Fälle

Es wurden 187 Fälle mit präoperativem oder intraoperativem Verdacht auf eine PPI septisch gewechselt. Tabelle 3.3 zeigt aufgrund welcher Kriterien der septische Wechsel durchgeführt wurde.

Die Kriterien wurden in dieser und allen nachfolgenden Tabellen absteigend gewichtet um Doppelerfassungen zu vermeiden: So wurde z.B. ein Fall mit Fistel und präoperativem Keimnachweis ausschließlich unter dem Kriterium "Fistel" aufgeführt.

Tabelle 3.3 – Kriterien für die Veranlassung eines septischen Wechsels aller septisch operierten Fälle. Die erste Spalte zeigt das Kriterium, aufgrund dessen ein septischer Wechsel eingeleitet wurde. Die zweite Spalte zeigt die absolute Anzahl der Fälle, die durch das jeweilige Kriterium erfasst wurden sowie die prozentuale Verteilung.

Kriterium	Anzahl
Fistel	28 (15,0%)
Anamnese, Klinik, Labor ^a	38 (20,3%)
Keimnachweis präoperativ	90 (48,1%)
Punktion	63 (33,7%)
Mini-open Biopsie	11 (5,8%)
Extern ^b	16 (8,6%)
Entscheidung intraoperativ	31 (16,6%)
Eiter intraoperativ	13 (7,0%)
Entscheidung Operateur ^c	10 (5,3%)
Schnellschnitt positiv	8 (4,3%)
Gesamt	187 (100%)

^a Planung eines septischen Wechsels aufgrund von Kombination von Risikoanamnese, schmerzhafter Hüftendoprothese, positiven Entzündungsparametern und/oder auffälligem klinischen Erscheinungsbild (überwärmtes, gerötetes Hüftgelenk)

In 171 der 187 Fälle war eine histopathologische Untersuchung dokumentiert. Hiervon wurden in 136 Fällen (79,5 %) histopathologische Zeichen einer Infektion beschrieben (92 Typ II, 44 Typ III). Die verbleibenden 35 Fälle (20,5%) erbrachten einen unauffälligen histopathologischen Befund (14 Typ I, 21 Typ IV).

Für insgesamt 173 (92,5%) der 187 Fälle konnte ein positiver Keimnachweis durch präoperative Punktion, mini-open-Biopsie oder intraoperative Proben erbracht werden.

In 90 (48,1%) der 187 Fälle wurde eine präoperative Punktion durchgeführt, die in 70 Fällen (77,7% von 90) einen Keimnachweis erzielte. Die Sensitivität der präoperativen Punktion lag somit bei 77,7%.

^b Keimnachweis und Diagnosestellung extern mit anschließender Verlegung ad domo zum septischen Wechsel

^c Entscheidung des Operateurs zum septischen Wechsel aufgrund des intraoperativen makroskopischen Befundes

In 24 (12,8%) der 187 Fälle wurde vor der Revisionsoperation eine Biopsie vorgenommen, wobei in 22 (91,7% von 24) Fällen ein Keim nachgewiesen wurde. Die Sensitivität der Biopsie lag somit bei 91,7%.

Intraoperative Proben für die mikrobiologische Kultur wurden in allen 187 Fällen entnommen. In 22 Fällen (11,8%) mit präoperativem Keimnachweis durch Punktion oder mini-open Biopsie konnte dieser intraoperativ nicht bestätigt werden. Die intraoperativen Proben erbrachten in 151 Fällen (80,7%) einen positiven Keimnachweis, davon war in 48 Fällen (25,7% von 187) eine intraoperative Probe positiv, in 103 Fällen (55,1% von 187) zwei unabhängige intraoperative Proben positiv. Unter Berücksichtigung der präoperativen Kultur aus Punktions- und Biopsieproben konnte in insgesamt 114 Fällen ein zwei- oder mehrfacher Keimnachweis aus unabhängigen Proben erzielt werden. In 37 Fällen gelang die Anzucht eines Keimes aus nur einer mikriobiologischen Probe, oftmals in Kombination mit anderen Keimen. In 14 Fällen erfolgte kein Keimnachweis aus prä- und intraoperativen Proben. Eine Übersicht der Art der erbrachten Keimnachweis gibt Tabelle 3.4.

Tabelle 3.4 – Erzielte Keimnachweise der septisch gewechselten Patienten (n=187). Bei allen 187 Patienten wurden intraoperativ Proben entnommen. In 114 Fällen wurde unter Berücksichtigung der präoperativen Kultur ein Keim zwei- oder mehrfach nachgewiesen (,,≥ 2 unabhängige"). In 37 Fällen gelang eine intraoperative Anzucht in nur einer Probe, häufig auch in der Kombination mit anderen Keimen, sodass diese teilweise als Kontamination zu werten sind (,,1 Probe"). 22 präoperativ erbrachte Keimnachweise konnten intraoperativ nicht bestätigt werden (,,Nur präoperativ"). In 14 Fällen bestand weder ein prä- noch ein intraoperativ ein Keimnachweis (,,kein Keimnachweis").

Keimnachweis	Fälle
≥ 2 unabhängige	114 (61,0%)
1 Probe	37 (19,8%)
Nur präoperativ	22 (11,8%)
Kein Keimnachweis	14 (7,5%)
Gesamt	187 (100%)

Das Keimspektrum der Fälle, in denen ein zwei- oder mehrfacher Keimnachweis gelang, ist in Tabelle 3.5 aufgeführt.

Tabelle 3.5 – Keimspektrum der 114 septisch gewechselten Fälle, für die ein zwei- oder mehrfacher Keimnachweis gelang. Aufgelistet sind alle Mikroorganismen, die in mindestens zwei unabhängigen Proben nachgewiesen wurden (n = 114), die Anzahl der entsprechenden Fälle gibt die Spalte "Gesamt" wieder. Wurde der zwei- oder mehrfache Keimnachweis ausschließlich durch zwei intraoperative Proben erbracht, ist dies in der Spalte "Mehrfach intraop." vermerkt. Gelang der zwei- oder mehrfache Keimnachweis durch eine Kombination von präoperativer Punktion bzw. Biopsie und intraoperativen Proben, ist dies in den Spalten "Punktion + intraop." bzw. "Biopsie + intraop." vermerkt. Die Auflistung der Bakterien erfolgt mit üblichen Abkürzungen (s. auch Abkürzungsverzeichnis): Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), Staphylococcus (Staph.), ionibacterium (Prop.), Escherichia (E.), Enterobacter (Enterobac.), Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus (MRSA).

Arbeitsdiagnose	Gesamt	Punktion + intraop.	Biopsie + intraop.	Mehrfach intraoper.
KNS	41 (36,0%)	17	4	20
Staph. aureus	23 (20,1%)	5	4	14
Streptokokken	10 (8,7%)	6	-	4
P. acnes	5 (4,4%)	3	-	2
E. coli	3 (2,6%)	2	1	-
Enterobac. cloacae	3 (2,6%)	-	-	3
P. granulosum	2 (1,8%)	1	-	1
MRSA	2 (1,8%)	1	-	1
Staph. schleiferi	1 (0,9%)	-	-	1
Enterococcus faecium	1 (0,9%)	1	-	-
Veillonella parvula	1 (0,9%)	1	-	-
Gemischte Flora	22 (19,2%)	8	3	11
Gesamt	114 (100%)	45	12	57

Die in Tabelle 3.5 zusammengefassten KNS waren in 34 (82,9%) Fällen Staph. epidermidis sowie in 7 (17,1%) Fällen Staph. capitis. In der Zeile der Streptokokken (Strep.) sind zwei Fälle von Strep. oralis sowie jeweils ein Fall von Strep. dysgalacticae, Strep. agalacticae und Strep. pasteurianus aufgeführt.

Alle in Tabelle 3.5 aufgeführten Keime wurden teilweise auch in Kombination mit anderen Keimen angezüchtet. Weitere Keime hingegen konnten nur in Kombination mit anderen Erregern nachgewiesen werden und sind in Tabelle 3.5 daher unter "Gemischte Flora" zusammengefasst. Im Folgenden ist eine Auflistung dieser Keime erstellt. Aufgeführt sind auch Erreger, die in lediglich einer Probe nachgewiesen wurden:

- Achromobacter xylosoxidans
- Aspergillus fumigatus
- Bacteroides distasonis, Bacteroides fragilis, Bacteroides uniformis
- Burkholderia cepacia
- Candida albicans, Candida guilliermondii
- Clostridium bifermentans, Clostridium clostridioforme, Clostridium difficile
- Corynebacterium species (spp.)
- Delftia acidovorans
- Dermabacter hominis
- Enterococcus faecalis
- Finegoldia magna
- Gemella morbillorum
- Granulicatella adiacens
- Klebsiella oxytoca
- Lactococcus lactis
- Micrococcus luteus
- Peptostreptococcus anaerobius, Peptostreptococcus micros, Peptostreptococcus prevotii
- P. avidum
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas paucimobilis, Pseudomonas putida
- Salmonella Hadar
- Serratia marescens
- Staph. hominis, Staph. lugdunensis, Staph. haemolyticus, Staph. warneri, Staph. simulans, Staph. auricularis, Staph. vitilinus, Staphylococcus schleiferi
- Stenotrophomonas maltophila
- Strep. parasanguinis, Strep. sanguinis, Strep. viridans
- Veillonella parvula

3.3 Patientenkollektiv zur Analyse infektiöser Fragestellungen

858 Fälle mit vollständig dokumentierter Histopathologie und Mikrobiologie standen für die Analyse infektiöser Fragestellungen zur Verfügung. Davon waren 327 Fälle männliche Patienten und 531 Fälle weibliche Patientinnen. In 392 Fällen wurde die linke Hüfte operiert und in 466 Fällen die rechte. Tabelle 3.6 beschreibt die Altersverteilung des Kollektivs.

Tabelle 3.6 - Altersverteilung des Patientenkollektivs zur Analyse von infektiösen Fragestellungen: Einschluss aller Patienten mit dokumentierten mikrobiologischen und histopathologischen Befunden (858 Patienten).

Stat. Parameter	Alter in Jahren
Durchschnitt	68,6
Spannweite	23,2 – 94,7
Median	71,1
1. Quartil	62,9
3. Quartil	76,2
IQR	13,3

Die 858 Revisionen wurden an insgesamt 754 Patienten durchgeführt, wobei 664 Patienten (88,1%) einmalig revidiert (405 weiblich, 259 männlich) und 90 Patienten (11,9%) im oben genannten Zeitraum zwei- oder mehrfach revidiert wurden. Zweimalig erfasst wurden 78 Patienten (10,3%; 31 männliche und 47 weibliche), dreimalig erfasst wurden elf Patienten (1,5%; zwei männliche und neun weibliche), eine Patientin wurde fünfmal revidiert.

Von allen doppelt- oder mehrfach gelisteten Patienten (n=90) erfolgte bei 27 Patienten (30% von 90) eine beidseitige Revision, wobei links und rechts als getrennte Fälle durchgeführt und dokumentiert waren.

3.4 Reevaluation der Revisionsursachen unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben

187 der 858 untersuchten Fälle wurden bei präoperativem Verdacht auf PPI einer septischen Therapie zugeführt. Die verbleibenden 671 Fälle wurden aseptisch gewechselt. Durch Berücksichtigung der intraoperativ entnommenen Proben war eine Überprüfung der während des klinischen Aufenthaltes gestellten Diagnosen durch die beiden Referenzklassifikationen postoperativ möglich.

Nach den Kriterien der AAOS-Klassifikation wurden 33 (17,6%) dieser 187 Fälle als aseptisch gewertet, hingegen wurden 37 (5,5%) der aseptisch gewechselten Fälle postoperativ als PPI klassifiziert. Insgesamt 191 Fälle erfüllten somit die AAOS-Kriterien für eine PPI (+ 4 Fälle; +2,1%). In 84 (43,9%) dieser 191 Fälle wurde eine präoperative Punktion durchgeführt, die in 56 Fällen (66,7%) ein positives Ergebnis erzielte. Die Sensitivität der präoperativen Punktion lag somit bei 66,7%. In 28 (14,7%) der 191 Fälle wurde vor der Revisionsoperation eine Biopsie entnommen, die in 23 Fällen (82,1%) einen Keimnachweis erbrachte. Die Sensitivität der Biopsie lag somit bei 82,1%.

Unter Anwendung der Zimmerli-Klassifikation wurden 21 (11,2%) der 187 septisch gewechselten Fälle als aseptisch klassifiziert, hingegen wurden 107 (15,9%) der aseptisch gewechselten Fälle als PPI gewertet. So wurden insgesamt 273 septische Fälle von der Zimmerli-Klassifikation erfasst (+86 Fälle; +45,9%). Die 107 neu-septischen Fälle beinhalten ebenfalls die 37 Fälle, die durch die AAOS-Klassifikation identifiziert wurden; sowie 70 weitere Fälle, welche die AAOS-Klassifikation als aseptisch einordnete (Abbildung 3.3). In 114 (41,8%) dieser 273 Fälle wurde eine präoperative Punktion durchgeführt, die in 58 Fällen (50,9%) ein positives Ergebnis erzielte. Die Sensitivität der präoperativen Punktion lag somit bei 50,9%. In 31 (11,4%) der 273 Fälle wurde vor der Revisionsoperation eine Biopsie entnommen, die in 23 Fällen (74,2%) einen Keimnachweis erbrachte. Die Sensitivität der Biopsie lag somit bei 74,2%. Gegenüber der AAOS-Klassifikation wurden durch die Zimmerli-Klassifikation zusätzlich 82 (+42,9%) weitere Fälle einer PPI detektiert.

Die einzelnen Untergruppen des Patientenkollektives sind in den folgenden Kapiteln näher untersucht worden. Eine Übersicht der drei Einteilungen gibt Abbildung 3.3.

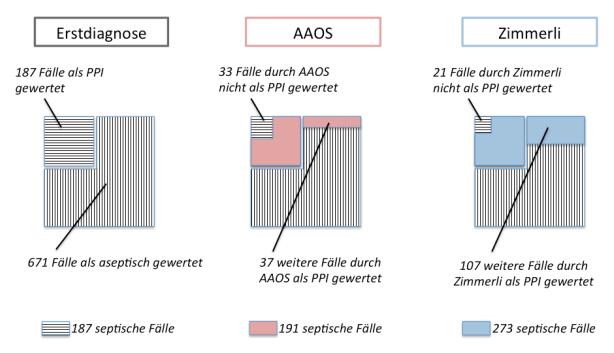


Abbildung 3.3 - Schematische Übersicht der septischen und aseptischen Gruppen vor und nach Reevaluation der Revisionsursachen. Die linke Seite "Erstdiagnose" teilt entsprechend der Klassifikation während des klinischen Aufenthaltes ein: 187 (21,8%) septisch gewechselte Fälle, 671 (78,2%) aseptisch gewechselte Fälle (s. Kap. 3.2.1). Mitte "AAOS": Durch Reevaluation unter Einbeziehung der intraoperativen Proben entsprechend der AAOS-Kriterien lagen 191 (22,3%) septische Fälle und 667 (77,7%) aseptische Fälle vor. Darunter waren 33 aseptisch gewertete Fälle mit septischer Erstdiagnose (17,6% von 187, s. Kap. 3.4.1) sowie 37 septisch gewertete Fälle mit aseptischer Erstdiagnose (5,5% von 671, s. Kap.3.4.2). Rechte Seite "Zimmerli": Durch Reevaluation unter Einbeziehung der intraoperativen Proben entsprechend der Zimmerli-Kriterien gab es 273 (31,8%) septische Fälle und 585 (68,2%) aseptische Fälle. Darunter waren 21 aseptisch gewertete Fälle mit septischer Erstdiagnose (1,1% von 187, s. Kap. 3.4.4) sowie 107 septisch gewertete Fälle mit aseptischer Erstdiagnose (15,9% von 671, s. Kap. 3.4.5)

3.4.1 Reevaluation der septisch gewechselten Fälle mittels der AAOS-Klassifikation

Nach den Kriterien der AAOS-Klassifikation erfüllten unter Berücksichtigung aller intraoperativen Proben 154 der 187 septisch gewechselten Fälle die Definition einer PPI.

Tabelle 3.7 zeigt die Anzahl der durch die jeweiligen Kriterien erfassten Fälle.

Tabelle 3.7 - Anwenden der AAOS-Klassifikation auf die septisch gewechselten Fälle. Die linke Spalte zeigt die Kriterien der AAOS-Klassifikation, die rechte Spalte die Anzahl der septisch gewechselten Fälle, die durch das jeweilige Kriterium als PPI erfasst wurden. 33 der septisch gewechselten Fälle wurden von AAOS-Klassifikation als aseptisch gewertet.

AAOS-Kriterium	Anzahl
Fistel	28 (18,2%)
Zwei- / mehrfacher Keimnachweis	106 (68,8%)
Kombination von Teilkriterien	20 (13,0%)
Gesamt	154 (100%)

Der zwei- oder mehrfache Keimnachweis erfolgte größtenteils durch unabhängige intraoperative Proben. In anderen Fällen gelang lediglich ein einfacher intraoperativer Keimnachweis, der in Kombination mit einem Keimnachweis aus vorangegangener präoperativer Punktion oder miniopen Biopsie die Kriterien der AAOS-Klassifikation ebenfalls hinreichend erfüllte. Tabelle 3.8 gibt eine Übersicht, wie der zwei- oder mehrfache Keimnachweis jeweils erbracht wurde.

Tabelle 3.8 - Erbringen eines zwei- oder mehrfachen Keimnachweises für septische Fälle entsprechend der AAOS-Klassifikation. Das Kriterium des zweifachen Keimnachweises der AAOS-Klassifikation wurde durch insgesamt 121 Fälle erfüllt. 15 der hier aufgeführten Fälle hatten zusätzlich eine Fistel und sind daher in Tab. 3.7 unter "Fistel" gelistet, was die Diskrepanz der beiden Tabellen erklärt.

Keimnachweis	Anzahl
Nur intraoperative Proben	103 (85,1%)
Kombiniert (intraoperativ und Punktion)	11 (9,0%)
Kombiniert (intraoperativ und mini- open Biopsie)	7 (5,8%)
Gesamt	121 (100%)

Durch eine Kombination von drei AAOS-Teilkriterien (positives CRP, einfacher Keimnachweis, positive Histopathologie) wurden 20 Fälle (13,0%) erfasst.

Dreiunddreißig Fälle (17,6% von 187) wurden mit Verdacht auf PPI septisch gewechselt, jedoch nicht von der AAOS-Klassifikation als solche gewertet. Tabelle 3.9 gibt die jeweilige Indikation an, aufgrund derer ein septischer Wechsel eingeleitet wurde.

Tabelle 3.9 – Indikationen für einen septischen Wechsel (Erstdiagnose) der Fälle, die von der AAOS-Klassifikation nicht als PPI gewertet wurden (n=33).

Kriterium	Anzahl
Präoperative Punktion positiv	12 (36,4%)
Risikoanamnese, Klinik, Labor	11 (33,3%)
Keimnachweis extern	7 (21,2%)
Eiter	2 (6,1%)
Schnellschnitt	1 (3,0%)
Gesamt	33 (100%)

3.4.2 Reevaluation der aseptisch gewechselten Fälle mittels der AAOS-Klassifikation

Nach den Kriterien der AAOS-Klassifikation wurden 37 Fälle, die zuvor als aseptisch eingestuft wurden, unter Berücksichtigung der Ergebnisse der intraoperativen Proben als PPI identifiziert. Dies entspricht 4,3 % des untersuchten Kollektivs. Tabelle 3.10 gibt die Anzahl der durch die jeweiligen Kriterien erfassten Fälle wieder.

Tabelle 3.10 – Aseptisch gewechselte Fälle, die durch die AAOS-Kriterien postoperativ als PPI identifiziert Fälle wurden (n=37).

Kriterium	Anzahl
Zwei- oder mehrfacher Keimnachweis	28 (75,7%)
Kombination von Teilkriterien	9 (24,3%)
Gesamt	37 (100%)

In 28 Fällen erfolgte die Einteilung als PPI dabei aufgrund eines mehrfachen Keimnachweises. Davon gelang in 26 Fällen der Keimnachweis ausschließlich aus intraoperativen Proben. In den anderen zwei Fällen gelang der Nachweis durch eine Kombination von positiver präoperativer Punktion mit einfachem intraoperativem Keimnachweis.

Tabelle 3.10 gibt einen Überblick über das Keimspektrum der durch die AAOS-Klassifikation postoperativ nachgewiesenen Fälle mit einer PPI.

Tabelle 3.11 - Keimspektrum der 37 Fälle, die zusätzlich durch die AAOS-Klassifikation erkannt wurden. Aufgeführt sind alle Fälle, in denen der jeweilige Keim in mindestens zwei unabhängigen Proben nachgewiesen wurde. Bis auf die zwei gekennzeichneten Fälle erfolgte der zwei- oder mehrfache Nachweis aus intraoperativen Proben.

Keim	Intraoperativ
Staph. epidermidis ¹	13
P. acnes	3
Staph. capitis	2
Staph. aureus	2
Staph. haemolyticus ¹	1
E. coli	1
Staph. caprae	1
Gmella morbillorum	1
Gemischte Flora	4
Gesamt	28

¹ einmaliger Nachweis in präoperativer Punktion in Kombination mit einmaligem Nachweis in intraoperativer Probe

Neben den in Tabelle 3.11 differenzierten Erregern wurden weitere Keime nur in Kombination mit anderen (in Tabelle 3.11 als "gemischte Flora") angezüchtet oder in lediglich einer Probe nachgewiesen. Diese umfassten:

- Staph. hominis, Staph. lugdunensis, Staph. schleiferi
- Strept. Gallolyticus, Strept. oralis

Neun Fälle (24,3%) wurden durch eine Kombination der AAOS-Teilkriterien "CRP-Erhöhung", "einfacher intraoperativer Keimnachweis" und "positive Histopathologie" erfasst. In zwei der neun Fälle wurde präoperativ eine Punktion durchgeführt sowie in einem Fall eine mini-open Biopsie, die alle negativ ausfielen. Der einfache Keimnachweis erfolgte daher in allen dieser neun Fälle aus intraoperativen Proben.

Die hier beschriebenen 37 Fälle wurden mit Verdacht auf aseptische Versagensursachen entsprechend aseptisch gewechselt. Tabelle 3.12 zeigt die Arbeitsdiagnose dieser Fälle.

Tabelle 3.12 - Arbeitsdiagnosen der 37 aseptisch gewechselten Fälle, die postoperativ von der AAOS-Klassifikation als PPI identifiziert wurden.

Revisionsursache	Anzahl
Aseptische Lockerung	32 (86,5%)
Luxation	2 (5,4%)
Periprothetische Fraktur	2 (5,4%)
Materialversagen	1 (2,7%)
Gesamt	37 (100%)

3.4.3 Zusammenfassung der Revisionsursachen nach der AAOS-Klassifikation

Entsprechend der in Kap. 3.4.1 und 3.4.2 vorgenommenen Reevaluation nach den Kriterien der AAOS-Klassifikation stellt Abbildung 3.4 die aktualisierte Verteilung der Revisionsursachen für das gesamte Patientenkollektiv (n=1064) unter Berücksichtigung der durch die AAOS-Klassifikation postoperativ identifizierten PPI dar (n=37).

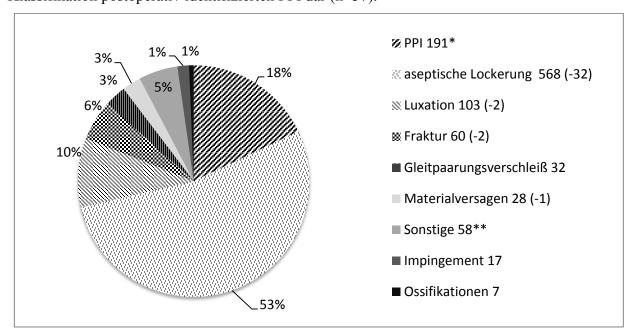


Abbildung 3.4 - Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektivs (n=1064) unter Berücksichtigung der durch die Reevaluation nach AAOS-Kriterien ermittelten Fälle mit einer PPI. Legende: Revisionsursache mit Anzahl der absoluten Fälle, dahinter in Klammern die Veränderung gegenüber der Statistik entsprechend der ursprünglichen Arbeitsdiagnose (s. Abbildung 3.2). * PPI: Insgesamt 191 Fälle wurden von der AAOS-Klassifikation als PPI gewertet. Hierunter sind 154 septisch gewechselte Fälle sowie 37 aseptisch gewechselte, d.h. postoperativ identifizierte Fälle von PPI. ** Sonstige: Hierunter zusammengefasst werden einerseits 25 Fälle verschiedener Diagnosen niedriger Fallzahl (s. Tabelle 3.2), diese sind identisch mit den in Abbildung 3.2 gezeigten. Andererseits sind hierin 33 septisch gewechselte Fälle enthalten, die die AAOS-Klassifikation postoperativ nicht als PPI bestätigte.

Insgesamt erfüllten 873 Fälle des Gesamtkollektives (n=1064) nicht die Kriterien der AAOS-Klassifikation für eine PPI. Von diesen bildete die aseptische Lockerung mit 568 Fällen (53,4%) die größte Gruppe, gefolgt von der Luxation mit 103 Fällen (9,7%). In 60 Fällen (5,6%) war eine periprothetische Fraktur Grund der Revision. In 28 Fällen (2,6%) erfolgte eine Revision aufgrund von Materialversagen. Die unter "Sonstige" gelisteten Fälle sind bereits in Tabelle 3.2. näher differenziert worden.

3.4.4 Reevaluation der septisch gewechselten Fälle mittels der Zimmerli-Klassifikation

Gemäß den Kriterien der Klassifikation von Zimmerli et al. wurden 166 der 187 septisch gewechselten Fälle als PPI gewertet. Tabelle 3.13 zeigt, durch welche Kriterien die Fälle jeweils erfasst wurden.

Tabelle 3.13 - Anwenden der Zimmerli-Klassifikation auf die septisch gewechselten Fälle. 166 der 187 septisch gewechselten Fälle wurden durch die Zimmerli-Klassifikation als PPI gewertet. Die linke Spalte zeigt die Kriterien der Zimmerli-Klassifikation, die rechte Spalte die Anzahl der septisch gewechselten Fälle die aufgrund des jeweiligen Kriteriums als PPI erfasst wurden.

Zimmerli-Kriterium	Anzahl
Doppelter Keimnachweis	106 (63,9%)
Fistel	28 (16,9%)
Histopathologie	30 (18,1%)
Eiter intraoperativ	2 (1,2%)
Gesamt	166 (100%)

Alle Fälle, die aufgrund eine Fistel oder eines doppelten Keimnachweises als PPI erfasst wurden, wurden ebenfalls durch die AAOS-Klassifikation als solche gewertet und sind daher in Kap. 3.4.1 bereits ausführlich beschrieben.

30 Fälle (18,1%) wurden aufgrund einer positiven histopathologischen Untersuchung als PPI gewertet. Hiervon liegen bei 20 zusätzlich ein einfacher Keimnachweis sowie ein erhöhtes CRP vor. Diese 20 Fälle erfüllen daher die Teilkriterien der AAOS-Klassifikation (s. Kap. 3.4.1) und werden von beiden Klassifikationen als PPI identifiziert. Die verbleibenden 10 Fälle mit positiver Histopathologie werden von der AAOS-Klassifikation als aseptisch klassifiziert.

Für zwei Fälle ist intraoperativer Eiter dokumentiert, der in der Zimmerli-Klassifikation hinreichend für die Wertung als PPI ist. Diese beiden Fälle erfüllten jedoch keines der Kriterien der AAOS-Klassifikation. Somit waren im Vergleich der beiden Klassifikationen zwölf der septisch gewechselten Fälle diskrepant.

Es verblieben 21 septisch gewechselte Fälle, die durch die Zimmerli-Klassifikation nicht als PPI klassifiziert wurden. Alle 21 Fälle sind ebenfalls von der AAOS-Klassifikation als aseptisch eingeordnet (s. Kap. 3.4.1)

3.4.5 Reevaluation der aseptisch gewechselten Fälle mittels der Zimmerli-Klassifikation

Unter Berücksichtigung der intraoperativ entnommenen Proben erfüllten 107 aseptisch gewechselte Fälle die Kriterien der Zimmerli-Klassifikation für eine PPI. Dies sind 12,5 % des Kollektivs (n=858).

In 28 der 107 Fälle erfolgte die Einordnung aufgrund eines mehrfachen Keimnachweises. Diese Fälle sind bereits durch die AAOS-Klassifikation als zusätzliche PPI identifiziert worden und das Keimspektrum bereits in Kap. 3.4.2 aufgeführt.

Die anderen 79 der 107 Fälle wurden durch eine positive Histopathologie identifiziert, wobei in 37 Fällen ein Typ II und in 42 Fällen ein Typ III nachgewiesen wurde. Bei neun dieser 79 Fälle waren weiterhin ein einmaliger Keimnachweis und ein erhöhtes CRP vorhanden, diese Fälle erfüllten auch die Kriterien für eine PPI der AAOS-Klassifikation (s. Kap. 3.4.2). Die verbleibenden 70 Fälle wurden durch die Zimmerli-Klassifikation als septisch gewertet, während die AAOS-Klassifikation sie als aseptisch einteilte und sie auch als solche therapiert wurden. Von diesen 70 Fällen haben 16 Fälle eine CRP-Erhöhung, sowie 14 Fälle einen einfachen intraoperativen Keimnachweis. Bei den verbleibenden 40 Fällen ist die Histopathologie der einzige Hinweis auf eine PPI.

Eine Übersicht der jeweils durch die Kriterien ermittelten Fälle gibt Tabelle 3.14.

Tabelle 3.14 - Durch Zimmerli-Kriterien postoperativ als PPI identifizierte Fälle, die aseptisch gewechselt wurden (n=107).

Zimmerli-Kriterium	Anzahl
Doppelter Keimnachweis	28 (26,2%)
Positive Histopathologie	79 (73,8%)
davon CRP pos. und einfacher Keimnachweis	9 (8,4%)
davon CRP pos.	16 (15,0%)
davon einfacher Keimnachweis	14 (13,1%)
davon nur Histopathologie positiv	40 (37,4%)
Gesamt	107 (100%)

Die ursprünglichen Arbeitsdiagnosen dieser 107 Fälle während des stationären Aufenthaltes zeigt Tabelle 3.15.

Tabelle 3.15 – Ursprüngliche Arbeitsdiagnosen der 107 aseptisch gewechselten Fälle, die postoperativ von der Zimmerli-Klassifikation als PPI identifiziert wurden.

Dokumentierte Revisionsursache	Anzahl
Aseptische Lockerung	81 (75,7%)
Luxation	11 (10,3%)
Periprothetische Fraktur	7 (6,5%)
Materialversagen	4 (3,7%)
Gleitpaarungsverschleiß	3 (2,8%)
Fehlpositionierung Pfanne	1 (0,9%)
Gesamt	107 (100%)

3.4.6 Zusammenfassung der Revisionsursachen nach der Zimmerli-Klassifikation

Entsprechend der in Kap. 3.4.4 und 3.4.5 vorgenommenen Reevaluation nach den Zimmerli-Kriterien stellt Abbildung 3.5 die aktualisierte Verteilung der Revisionsursachen für das gesamte Patientenkollektiv (n=1064) unter Berücksichtigung der durch Zimmerli-Klassifikation postoperativ identifizierten PPI dar (n=107).

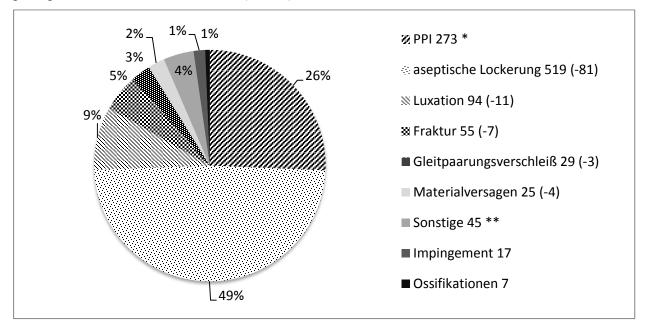


Abbildung 3.5 - Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektivs (n=1064) unter Berücksichtigung der durch die Reevaluation nach Zimmerli-Kriterien ermittelten Fälle mit einer PPI. Legende: Revisionsursachen mit Anzahl der absoluten Fälle, dahinter in Klammern die Veränderung gegenüber der Häufigkeit entsprechend der ursprünglichen Arbeitsdiagnose (s. Abbildung 3.2). * PPI: Insgesamt 273 Fälle wurden von der Zimmerli-Klassifikation als PPI gewertet. Hierunter sind 166 septisch gewechselte Fälle sowie 107 aseptisch gewechselte, d.h. postoperativ identifizierte Fälle von PPI. ** Sonstige: Hierunter zusammengefasst werden einerseits 24 Fälle verschiedener Diagnosen niedriger Fallzahl (s. Tabelle 3.2), diese sind identisch mit den in Abbildung 3.2 gezeigten. Andererseits sind hierin 21 septisch gewechselte Fälle enthalten, welche die Zimmerli-Klassifikation postoperativ nicht als PPI bestätigte.

Entsprechend der Zimmerli-Klassifikation erfüllten 791 der 1064 Fälle nicht die Kriterien für eine PPI. Von diesen bildete die aseptische Lockerung mit 519 Fällen (48,8%) die größte Gruppe, gefolgt von der Luxation mit 94 Fällen (8,8%). In 55 Fällen (5,2%) war eine periprothetische Fraktur Grund der Revision. In 25 Fällen (2,3%) erfolgte eine Revision aufgrund von Materialversagen. Die unter "Sonstige" aufgeführten 24 Fälle (4,2%) sind in Tabelle 3.2. bereits näher differenziert. Tabelle 3.2 beinhaltet einen Fall von Pfannenfehlpositionierung, der durch die Zimmerli-Klassifikation aufgrund eines positiven histologischen Befundes als PPI gewertet wird und zählt daher 25 Fälle.

3.4.7 Durch die AAOS- und Zimmerli-Klassifikation diskrepant klassifizierte Fälle

Es wurden insgesamt 82 Fälle (7,7% des Gesamtkollektives) durch die AAOS- und Zimmerli-Klassifikation diskrepant als septisch bzw. aseptisch gewertet. In allen 82 Fällen definierte die Zimmerli-Klassifikation eine PPI, während die Kriterien der AAOS-Klassifikation nicht erfüllt waren. Zwölf dieser Fälle sind bei primärer Indikation zum septischen Wechsel (s. Tabelle 3.3) als solche operiert und durch eine positive Histopathologie bestätigt worden. Eine detaillierte Übersicht dieser Fälle gibt Tabelle 3.16.

Tabelle 3.16 – Differenzierte Darstellung septisch gewechselter Fälle, die von AAOS- und Zimmerli-Klassifikation diskrepant bewertet werden. Zwölf septisch gewechselte Fälle wurden unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben von der Zimmerli-Klassifikation ebenfalls als PPI eingeordnet, von der AAOS-Klassifikation jedoch als aseptisch. Jeweilige "Indikation" zum septischen Wechsel: Präoperativer Keimnachweis durch "Punktion"; Entscheidung bei "Kombination" von Risikoanamnese, klinischem Befund und Laborparameter; Vorliegen von "Eiter" intraoperativ, positiver "Schnellschnitt" intraoperativ. Weiterhin aufgeführt ist das Jahr der "Primärimplantation". "Anzahl Wechsel" ist die Anzahl vorangegangener Revisionen. "Standzeit" in Jahren angegeben. "CRP" positiv ("pos.") wenn > 1 mg/dl, sonst negativ ("neg.") bzw. nicht dokumentiert ("n.a."). "Kultur" intraoperativ entnommener Proben negativ ("neg."); außer Fall 6, hier einmaliger Nachweis von Staph. epidermidis. Histopathologie ("Histo") entsprechend der Einteilung nach Krenn und Morawietz.

Fall	Indikation	Primär- implantation	Anzahl Wechsel	Standzeit in J	CRP	Kultur	Histo
1	Schnellschnitt	1993	2	4,9	neg.	neg.	Typ III
2	Kombination	2006	1	< 0,5	neg.	neg.	Typ III
3	Eiter	n.a.	2	< 0,5	neg.	neg.	Typ II
4	Punktion	1993	1	10,1	neg.	neg.	Typ II
5	Punktion	2006	0	5,2	neg.	neg.	Typ II
6	Kombination	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Staph. epidermidis	Typ III
7	Kombination	1989	4	< 0,5	pos.	neg.	Typ II
8	Kombination	2010	0	< 0,5	pos.	neg.	Typ III
9	Punktion ^a	2007	0	0,9	pos.	neg.	Typ II
10	Eiter	2006	0	1,5	pos.	neg.	Typ III
11	Kombination	2006	0	1,0	neg.	neg.	Typ II
12	Kombination	2007	2	<0,5	pos.	neg.	Typ II

^a Punktion erfolgte extern

Die verbleibenden 70 diskrepanten Fälle (6,6% des Gesamtkollektives) sind sowohl präoperativ als auch durch die Kriterien der AAOS-Klassifikation als aseptisch gewertet und gewechselt worden. Die Wertung als PPI durch die Zimmerli-Klassifikation erfolgte aufgrund einer positiven intraoperativen Histopathologie. Die 70 Fälle stammten in 22 Fällen von männlichen Patienten und in 48 Fällen von weiblichen Patientinnen. In 26 Fällen wurde die linke und in 44 Fällen die rechte Hüfte operiert. Zum Zeitpunkt der Indexoperation war das durchschnittliche Alter 65,3 J (Min, 28,9 J; Max, 85,8 J; Median, 65,8 J; IQR, 58,2 - 74,5 J). Es sind präoperativ 28 Punktionen und drei offene Biopsien durchgeführt worden, von denen keine einen Keimnachweis erzielte. Tabelle 3.17 zeigt die Arbeitsdiagnosen, Standzeiten und diagnostischen Ergebnisse dieser diskrepanten Fälle.

Tabelle 3.17 - Detaillierte Darstellung der 70 aseptisch gewechselten Fälle, die von der AAOS-Klassifikation als aseptisch gewertet wurden, von der Zimmerli-Klassifikation hingegen als PPI. Links aseptische "Arbeitsdiagnose" mit "Anzahl der Fälle". Durchschnittliche "Standzeit" der Fälle in Jahren angegeben, jeweils als Zeitraum zwischen der Indexoperation und der Primärimplantation bzw. wenn zutreffend der letzten Revisionsoperation. "Kultur" zeigt Anzahl der Fälle mit positiver mikrobiologischer Kultur aus intraoperativen Proben (einfacher Nachweis). "CRP" zeigt Anzahl der Fälle mit CRP > 1mg/dl. "Typ II und Typ III" gibt die Anzahl der Fälle mit positiver Histopathologie an (periprothetische Membran Typ II und III nach Morawietz, s. Kap. 2.3.4)

Arbeitsdiagnose	Anzahl der Fälle	Standzeit	Kultur pos.	CRP pos.	Typ II / Typ III
Aseptische Lockerung	49	6,5 J	12	9	25/24
Luxation	9	3,3 J	0	3	2/7
Materialversagen	3	6,2 J	2	0	1/2
Gleitpaarungs-verschleiß	3	18,3 J	0	1	1/2
Periprothetische Fraktur	5	0,7 J	0	3	4/1
Fehlpositionierung Pfanne	1	1,3 J	0	0	1/0
Gesamt	70	6,19 J	14	16	34/36

3.4.8 Auswertung der Standzeiten

Nach Ausschluss von 46 Fällen wegen mangelnder Dokumentation verblieben 812 Fälle für die Analyse der Standzeiten.

Die Standzeiten von septischen und aseptischen Fällen wurden verglichen.

Als aseptische Vergleichsgruppe wurden alle aseptisch gewechselten Lockerungen mit negativem Keimnachweis und negativer Histopathologie (Typ I oder Typ IV) gewählt (n=358). Die Standzeiten der aseptischen Gruppe waren nicht normalverteilt.

Die im vorangegangenen Abschnitt dieser Arbeit beschriebenen septischen Gruppen wurden gegen diese aseptische Gruppe verglichen. Die im Folgenden angegebenen Fallzahlen zeigen leichte Abweichungen gegenüber denen der vorherigen Kapitel, da insgesamt 46 Fälle bei nicht sicher zu ermittelnder Standzeit ausgeschlossen wurden. Die Standzeiten der septischen Gruppen waren nicht normalverteilt.

Folgende septische Gruppen wurden gegen die aseptische Gruppe verglichen:

- 1) Mit präoperativem Verdacht auf PPI septisch gewechselte Fälle (n=165), nachfolgend als "septisch gewechselt" bezeichnet
- 2) Alle durch die AAOS-Klassifikation identifizierten Fälle von PPI (n=176), nachfolgend als "AAOS gesamt" bezeichnet
- 3) Durch die AAOS-Klassifikation postoperativ identifizierte Fälle von PPI, die unter einer aseptischen Arbeitsdiagnose aseptisch gewechselt wurden (n=37), nachfolgend als "AAOS postop." Bezeichnet
- 4) Alle durch die Zimmerli-Klassifikation identifizierten Fälle von PPI (n=253), nachfolgend als "Zimmerli gesamt" bezeichnet
- 5) Durch die Zimmerli-Klassifikation postoperativ identifizierte Fälle von PPI, die unter einer aseptischen Arbeitsdiagnose aseptisch gewechselt wurden (n=105), nachfolgend als "Zimmerli postop." Bezeichnet
- 6) Diskrepante Fälle, die durch die Zimmerli-Klassifikation erkannt wurden, jedoch weder durch AAOS-Klassifikation als PPI gewertet wurden noch septisch gewechselt wurden (n=68), nachfolgend als "diskrepante" bezeichnet

Die statistischen Lageparameter dieser sechs septischen Gruppen sowie der aseptische Vergleichsgruppe sind in Tabelle 3.18 beschrieben.

Tabelle 3.18 - Statische Lageparameter der sechs septischen Untergruppen sowie der aseptischen Vergleichsgruppe.

Gruppe	Beschreibung	Anzahl	Standzeit (Durchschnitt) in Jahren	Standzeit Median in Jahren	Standzeit IQR in Jahren
1	septisch gewechselt	165	3,13	1,41	0,56 – 4,29
2	AAOS – gesamt	176	3,84	1,66	0,66 - 5,14
3	Zimmerli – gesamt	253	4,37	1,76	0,67 - 5,28
4	AAOS – postop.	37	6,68	4,56	1,08 – 11,06
5	Zimmerli – postop.	105	6,23	2,74	0,97 – 9,4
6	Diskrepante	68	5,98	2,13	0,91 - 8,61
	Aseptisch	358	9,51	8,05	2,46 – 14,91

Es lagen für den Vergleich aller sechs septischer Gruppen gegen die aseptische Vergleichsgruppe signifikante Standzeitenunterschiede vor (Abbildung 3.6).

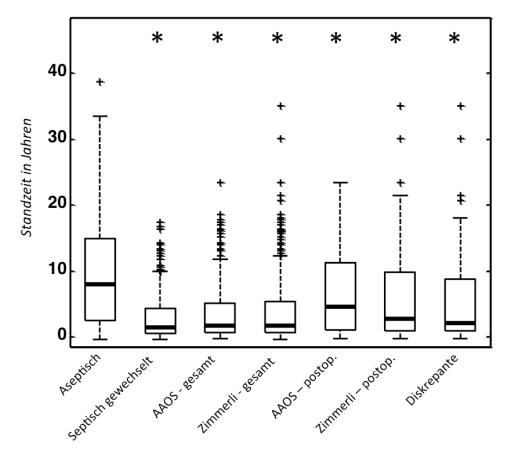


Abbildung 3.6 - Standzeitenvergleich der sechs septischen Gruppen gegen die aseptische Vergleichsgruppe. Ausreißer durch +, Signifikante Unterschiede durch * dargestellt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der aseptischen Vergleichsgruppe gegenüber allen septischen Gruppen.

3.5 Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Mikrobiologie

Es wurden Sensitivität, Spezifität und Korrektheit von intraoperativ entnommenen Proben für die mikrobiologische Kultur berechnet. Zur Berechnung dieser Parameter wurden als Goldstandard für die Definition einer PPI jeweils einmal die AAOS-Klassifikation und einmal die Zimmerli-Klassifikation gewählt. Die Berechnung der diagnostischen Parameter erfolgte daher zweifach. Als positiver Befund wurde die Anzucht eines identischen Mikroorganismus in mindestens zwei unabhängigen Proben gewertet. Eine Übersicht der berechneten Parameter zeigt Tabelle 3.19.

Tabelle 3.19 - Sensitivität, Spezifität und Korrektheit von intraoperativ entnommenen Proben zur mikrobiologischen Kultur für die Detektion von PPI. Als Goldstandard zur Definition einer PPI wurden jeweils einmal die AAOS-Klassifikation und einmal die Zimmerli-Klassifikation verwendet. Der Nachweis eines Mikroorganismus in mindestens zwei unabhängigen Proben wurde als positiver mikrobiologischer Befund beurteilt.

	AAOS	Zimmerli
Sensitivität	67,5 %	47,3 %
Spezifität	100 %	100 %
Korrektheit	92,8 %	83,2 %

3.5.1 Berechnung unter Verwendung der AAOS-Klassifikation

Insgesamt erfüllten 191 Fälle die Definition einer PPI nach den Kriterien der AAOS-Klassifikation. Diese Definition als Goldstandard betrachtend, wurden die diagnostischen Parameter für die mikrobiologische Kultur intraoperativ erhaltener Proben berechnet. Die Anzucht eines identischen Mikroorganismus aus mind. zwei unabhängigen Proben wurde als positiv gewertet. Es ergaben sich:

- $Sensitivit \ddot{a}t = 67.5\%$
- $Spezifit \ddot{a}t = 100\%$
- *Korrektheit* = 92.8%
- PPV = 100%
- NPV = 91,5%

Tabelle 3.20 zeigt die diesen Berechnungen zugrunde liegenden Werte.

Tabelle 3.20 - Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur mikrobiologischen Kultur: Die Anzucht eines Mikroorganismus *in mind. zwei unabhängigen Proben* wurde als positives Ergebnis gewertet. Es wurde die AAOS-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.

	PPI	Aseptisch	Gesamt
Kultur positiv	129	0	129
Kultur negativ	62	667	729
Gesamt	191	667	858

Die oben genannten diagnostischen Parameter wurden ein weiteres Mal unter der Annahme berechnet, dass bereits der einmalige Keimnachweis als positiver mikrobiologischer Befund zu werten ist. Es ergaben sich:

- Sensitivität = 93,7%
- *Spezifität* = 83,1%
- *Korrektheit* = 85,4%
- PPV = 61.3%
- NPV = 97.9%

Tabelle 3.21 zeigt die diesen Berechnungen zugrunde liegenden Werte.

Tabelle 3.21 - Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur mikrobiologischen Kultur: Die *einmalige* Anzucht eines Mikroorganismus wurde als positives Ergebnis gewertet. Es wurde die AAOS-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.

	PPI	Aseptisch	Gesamt
Kultur positiv	179	113	292
Kultur negativ	12	554	566
Gesamt	191	667	858

3.5.2 Berechnung unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation

Nach den Kriterien von Zimmerli et al. wurden 273 Fälle als PPI eingeordnet. Diese Definition als Goldstandard betrachtend, wurden die diagnostischen Parameter für die Kultur intraoperativ entnommener Proben berechnet. Die Anzucht eines identischen Mikroorganismus aus mind. zwei unabhängigen Proben wurde als positiv angesehen. Es ergaben sich:

- Sensitivit at = 47,3
- *Spezifität* = 100%
- Korrektheit = 83,2%
- PPV = 100%
- NPV = 80.3%

Tabelle 3.22 zeigt die diesen Berechnungen zugrunde liegenden Werte.

Tabelle 3.22 - Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur mikrobiologischen Kultur: Die Anzucht eines Mikroorganismus *in mind. zwei unabhängigen Proben* wurde als positives Ergebnis gewertet. Es wurde die Zimmerli-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.

	PPI	Aseptisch	Gesamt
Kultur positiv	129	0	129
Kultur negativ	144	585	729
Gesamt	273	585	858

Die oben genannten diagnostischen Parameter wurden ein weiteres Mal unter der Annahme berechnet, dass bereits der einmalige Keimnachweis als positiver mikrobiologischer Befund zu werten ist. Es ergaben sich:

- Sensitivität = 71,1%
- $Spezifit \ddot{a}t = 83,3\%$
- Korrektheit = 79.4%
- PPV = 66.4%
- NPV = 86.0%

Tabelle 3.23 zeigt die diesen Berechnungen zugrunde liegenden Werte.

Tabelle 3.23 - Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur mikrobiologischen Kultur: Die *einmalige* Anzucht eines Mikroorganismus wurde als positives Ergebnis beurteilt. Es wurde die Zimmerli-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.

	PPI	Aseptisch	Gesamt
Kultur positiv	194	98	292
Kultur negativ	79	487	566
Gesamt	273	585	858

3.6 Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Histopathologie

Für die histopathologische Analyse intraoperativ entnommener Proben sind Sensitivität, Spezifität und Korrektheit berechnet worden. Zur Berechnung dieser Parameter wurden als Goldstandard für die Definition einer PPI ebenfalls einmal die AAOS-Klassifikation und einmal die Zimmerli-Klassifikation gewählt. Die Berechnung der diagnostischen Parameter erfolgte daher zweifach. Aufgrund nicht verfügbarer Resultate der histopathologischen Analyse wurden 16 septisch gewechselte Fälle von den vorliegenden Berechnungen ausgeschlossen. Eine Übersicht der berechneten Parameter zeigt Tabelle 3.24.

Tabelle 3.24 - Sensitivität, Spezifität und Korrektheit von intraoperativ entnommenen Proben zur histopathologischen Analyse für die Detektion einer PPI. Als Goldstandard zur Definition einer PPI wurden jeweils einmal die AAOS-Klassifikation und einmal die Zimmerli-Klassifikation verwendet.

	AAOS	Zimmerli
Sensitivität	81,3 %	87,1 %
Spezifität	87,6 %	100 %
Korrektheit	86,2 %	94,4 %

3.6.1 Berechnung unter Verwendung der AAOS-Klassifikation

Die AAOS-Klassifikation identifizierte insgesamt 191 Fälle als PPI, von denen in 182 Fällen eine histopathologische Analyse der periprothetischen Membran zur Verfügung stand. Tabelle 3.25 zeigt die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung für PPI und aseptische Fälle.

Tabelle 3.25 - Ergebnisse der histopathologischen Analyse von intraoperativ entnommenen Proben unter Verwendung der AAOS-Klassifikation. Auswertung nach Morawietz et al. Als PPI-definierender Standard wurde die AAOS-Klassifikation verwendet.

Periprothetische Membran	PPI	Aseptisch
Тур І	15	405
Тур II	95	41
Typ III	53	41
Typ IV	19	173

Periprothetische Membranen von Typ II und Typ III sind hinweisend für eine PPI und wurden in der vorliegenden Berechnung der Parameter als positives Ergebnis der histopathologischen Analyse angesehen. Folgende Parameter wurden unter Verwendung der genannten Ergebnisse für die Histopathologie berechnet:

- $Sensitivit \ddot{a}t = 81,3\%$
- $Spezifit \ddot{a}t = 87,6\%$
- *Korrektheit* = 86,2%
- PPV = 64.4%
- NPV = 94.4%

Die dieser Rechnung zugrunde liegenden Werte zeigt Tabelle 3.26.

Tabelle 3.26 - Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur histopathologischen Analyse, wobei die AAOS-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen wurde. Positive Histopathologie fasst periprothetische Membranen Typ II und Typ III zusammen, negative Histopathologie fasst periprothetische Membranen Typ I und Typ IV zusammen.

	PPI	aseptisch	Gesamt
Positive Histopathologie	148	82	230
Negative Histopathologie	34	578	612
Gesamt	182	660	842

3.6.2 Berechnung unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation

Die Zimmerli-Klassifikation identifizierte insgesamt 273 Fälle als PPI, von denen in 264 Fällen eine histopathologische Analyse der periprothetischen Membran zur Verfügung stand. In Tabelle 3.27 sind die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung für die PPI und die aseptischen Fälle dargestellt.

Tabelle 3.27 - Ergebnisse der histopathologischen Analyse von intraoperativ entnommenen Proben unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation. Auswertung nach Morawietz et al. Als PPI-definierender Standard wurde die Zimmerli-Klassifikation verwendet.

Periprothetische Membran	PPI	Aseptisch
Тур І	15	405
Typ II	136	0
Typ III	94	0
Typ IV	19	173

Entsprechend der Zimmerli-Klassifikation ist ein positives Ergebnis in der histopathologischen Analyse als eigenständiges Kriterium hinreichend für die Definition einer PPI. Daher ergab die Auswertung der diagnostischen Parameter:

- Sensitivität = 87,1%
- $Spezifit \ddot{a}t = 100\%$
- Korrektheit = 96,0%
- PPV = 100%
- NPV = 94,4% (s. Tab. 3.28).

Die dieser Rechnung zugrunde liegenden Werte zeigt Tabelle 3.28.

Tabelle 3.28 - Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur histopathologischen Analyse, wobei die Zimmerli-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen wurde. Positive Histopathologie fasst periprothetische Membranen Typ II und Typ III zusammen, negative Histopathologie fasst periprothetische Membranen Typ I und Typ IV zusammen.

	PPI	aseptisch	Gesamt
Positive Histopathologie	230	0	230
Negative Histopathologie	34	578	612
Gesamt	264	578	842

3.7 Diagnostische Wertigkeit des präoperativen C-reaktiven Proteins

Die diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP-Wertes für die Detektion einer PPI wurde berechnet. Hiervon wurden 19 Fälle aufgrund mangelnder Dokumentation des CRP-Wertes ausgeschlossen. Es verblieben somit 839 der 858 Fälle für die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Korrektheit.

Die diagnostischen Parameter sind jeweils einmal basierend auf der klinischen Arbeitsdiagnose (Tabelle 3.29), auf der AAOS-Klassifikation (Tabelle 3.30) sowie der Zimmerli-Klassifikation (Tabelle 3.31) dargestellt.

Bei einem cut-off von 1,0 mg/dl erzielte das CRP die beste Sensitivität und Korrektheit bei Anwendung der AAOS-Klassifikation sowie der Einteilung entsprechend der Arbeitsdiagnosen während des klinischen Aufenthaltes. Die Spezifität erzielte bei Anwendung aller drei Klassifikationen ähnliche Werte.

Bei einem cut-off von 0,5 mg/dl erzielte das CRP die beste Sensitivität und Korrektheit bei Einteilung der Fälle entsprechend der Arbeitsdiagnose.

Tabelle 3.29 gibt auf Grundlage der Einteilung in septische bzw. aseptische Fälle entsprechend der Erstdiagnose während des klinischen Aufenthaltes die diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI wieder.

Tabelle 3.29 - Diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI entsprechend der Einteilung der Fälle gemäß der Erstdiagnose während des klinischen Aufenthaltes. Alle Fälle, die septisch gewechselt wurden (n=187) zählen als PPI. Die linke Spalte zeigt die berechneten Parameter, die mittlere Spalte die ermittelten Werte bei einem cut-off von CRP > 1 mg/dl, die rechte Spalte die ermittelten Werte bei einem cut-off von > 0,5 mg/dl.

Parameter	cut-off: CRP > 1mg/dl	cut-off: CRP > 0,5mg/dl
Sensitivität	81,5 %	91,0 %
Spezifität	79,9 %	66,1 %
PPV	52,2 %	42,0 %
NPV	94,1 %	96,5 %
Korrektheit	80,2 %	71,4 %

Demgegenüber gibt die Tabelle 3.30 eine Übersicht der diagnostischen Wertigkeit des präoperativen CRP entsprechend der AAOS-Klassifikation.

Tabelle 3.30 – Diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI bei Einteilung der Fälle gemäß der AAOS-Klassifikation. Die linke Spalte zeigt die berechneten Parameter, die mittlere Spalte die ermittelten Werte bei einem cut-off von CRP > 1 mg/dl, die rechte Spalte die ermittelten Werte bei einem cut-off von > 0,5 mg/dl.

Parameter	cut-off: CRP > 1mg/dl	cut-off: CRP > 0,5mg/dl
Sensitivität	79,2 %	88,0 %
Spezifität	79,7 %	65,7 %
PPV	52,2 %	41,7 %
NPV	93,2 %	95,1 %
Korrektheit	79,6 %	70,6 %

Schließlich stellt Tabelle 3.31 die diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI entsprechend der Zimmerli-Klassifikation dar.

Tabelle 3.31 – Diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI bei Einteilung der Fälle gemäß der Zimmerli-Klassifikation. Die linke Spalte zeigt die berechneten Parameter, die mittlere Spalte die ermittelten Werte bei einem cut-off von CRP > 1 mg/dl, die rechte Spalte die ermittelten Werte bei einem cut-off von > 0,5 mg/dl.

Parameter	cut-off: CRP > 1mg/dl	cut-off: CRP > 0,5mg/dl
Sensitivität	63,1 %	74,5 %
Spezifität	80,6 %	67,0 %
PPV	59,7 %	50,8 %
NPV	82,7 %	85,2 %
Korrektheit	75,1 %	69,4 %

4. Diskussion

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Aufarbeitung der Revisionsursachen von Hüfttotalendoprothesen an der Charité Universitätsmedizin Berlin über einen Zeitraum von sechs Jahren dar. Vorrangiges Ziel war dabei die Identifikation unerkannter PPI, welche unter Berücksichtigung von intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie entsprechend der Kriterien zweier aktueller Infektdefinitionen erfolgte.

Zunächst wurden die Häufigkeiten der einzelnen Revisionsursachen entsprechend der Arbeitsdiagnosen während des klinischen Aufenthaltes ermittelt. Anschließend wurde eine Reevaluation der untersuchten Fälle unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben durchgeführt. Hierbei wurden die AAOS- und die Zimmerli-Klassifikation zugrunde gelegt. Weiterhin wurden die diagnostischen Wertigkeiten von präoperativem CRP und intraoperativen Proben berechnet, wobei die genannten Referenzklassifikationen als Goldstandard verwendet wurden. Diskrepanzen beider Klassifikationen hinsichtlich Diagnosestellung und Wertigkeit der einzelnen Infektparameter wurden aufgezeigt.

4.1 Revisionsursachen

Die steigende Anzahl von Hüft-TEP-Primärimplantationen sowie eine wachsende Lebenserwartung der Bevölkerung führen zu einer ebenfalls zunehmenden Zahl von Revisionsoperationen und damit verbundenen Kosten^{11,14,25}. Die genaue Kenntnis der zugrundeliegenden Revisionsursache ist für die korrekte und individuelle Therapieentscheidung von essentieller Bedeutung. Hiervon hängen Langzeiterfolg und Patientenzufriedenheit ab. Des Weiteren ist die korrekte Diagnose auch aus ökonomischen Gründen von großer Bedeutung¹⁴. So wird beispielsweise eine lockerungsbedingte aseptische Wechseloperation bei nicht erkannter PPI aufgrund der persistierenden Infektion unweigerlich erneut Ursache für postoperative Beschwerden und eine Prothesenlockerung sein.

Die Analyse der Ursachen von über 1000 konsekutiven Revisionsoperationen, die an der Klinik für Orthopädie der Charité Universitätsmedizin Berlin in einem Zeitraum von sechs Jahren durchgeführt wurden, war ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit. Es konnte herausgearbeitet werden, dass die aseptische Lockerung die häufigste Revisionsursache darstellte und in etwas mehr als der Hälfte aller Fälle vorlag. Gefolgt wurde diese von der PPI, die

ursächlich für etwas mehr als ein Sechstel aller Revisionsoperationen war. Dritthäufigste Ursache war die Luxation, gefolgt von der periprothetischen Fraktur.

Im Vergleich mit der Literatur, dabei insbesondere mit den Endoprothesenregistern, ist eine ähnliche Revisionsursachenverteilung offensichtlich. Tabelle 4.1 zeigt eine Gegenüberstellung der vorliegenden Ergebnisse mit verschiedenen Endoprothesenregistern. Da die Register weniger häufige Diagnosen unterschiedlich zusammenfassen und aus der aufgearbeiteten Darstellung nicht immer Rückschlüsse auf die zugrundeliegenden Primärdaten gezogen werden können, beschränkt sich Tabelle 4.1 auf einen Vergleich der vier häufigsten Revisionsursachen (aseptische Lockerung, PPI, Luxation, periprothetische Fraktur). Die verbleibenden Revisionsursachen werden im Anschluss dargestellt.

Tabelle 4.1 – Prozentuale Anteile der häufigsten Revisionsursachen – Vergleich von Ergebnissen dieser Arbeit mit nationalen Registern. Die linke Spalte zeigt das jeweilige Register, dem die Daten entnommen wurden: "NJR" = National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man; "NZJR" = New Zealand Joint Registry; "EPRD" = Endoprothesenregister Deutschland; "DHR" = Dansk Hoftealloplastik Register; "SHAR" = Swedish Hip Arthroplasty Register. Die Darstellung ist auf die in dieser Arbeit analysierten Revisionsursachen "aseptische Lockerung", "PPI", "Luxation" und periprothetische Fraktur ("ppFx") beschränkt. Einige Register listen "Schmerz" als weitere Revisionsursache. Weniger häufige Diagnosen, die von den Registern unterschiedlich eingeteilt werden sind unter "Sonstige" zusammengefasst. Alle Daten sind in Prozent angegeben. Die Summe der Revisionsursachen des englischen Registers ist >100%, da Fälle mit mehreren Diagnosen mehrfach gezählt wurden. Im schwedischen Register sind sämtliche Daten in Erst- und Folgerevisionen differenziert, daher die abweichende Darstellung. Die Spalte "Zeitraum" gibt an, wann die zugrundeliegenden Eingriffe durchgeführt wurden.

Register	Aseptische Lockerung	PPI	Luxation	ppFx	Schmerz	Sonstige	Gesamt	Zeitraum
NJR ^{a, 61}	47,1	12,3	13,6	8,5	22,3	-	> 100°	2003 – 2014
NZJR a, 62	38,9	10,3	15,9	9,1	18,6	7,2	100	2013
EPRD ¹³	46,7	13,7 ^d	9,6	9,0	-	24,6	100	2014
DHR a63	53,0	14,6	16,8	5,5	2,2	8,0	100	1995 - 2010
SHAR ⁶ Erste Revision	54,7	14,6	13,8	10,0 ^b	1	6,9 ^b	100	2013
SHAR ⁶ Folge- revisionen	38,3	25,6	20,5 b	8,5 ^b	ı	7,1 ^b	100	2013
Diese Arbeit	56,4	17,6	9,9	5,8	-	10,3	100	2006 - 2012

^a separate Erfassung von "Pain" als Revisionsursache

^b graphisch ermittelter Wert

^cSumme > 100, da Mehrfachnennung eines Falls möglich

d inklusive 3,7% Wiederaufbauoperationen bei Zustand nach Prothesenentfernung, wobei laut Autoren größtenteils von einem septischen Wechsel auszugehen ist

Verglichen mit den nationalen Registern der Tabelle 4.1 wurde in dieser Arbeit ein hoher prozentualer Anteil von aseptischer Lockerung und PPI ermittelt, und ein vergleichsweise niedriger Anteil von Luxationen. Eine gewisse Schwankung zwischen den Registern ist aufgrund unterschiedlicher Methodik und Studienpopulationen zu erwarten. Auch dokumentieren die Register jährliche Schwankungen der jeweiligen Anteile der Revisionsursachen^{6,63}. Dennoch ist es möglich, dass auch strukturelle Unterschiede wie beispielsweise Erfassungszeitraum, unterschiedliche Operationstechniken oder die Art der verwendeten Implantate die Abweichungen dieser Arbeit gegenüber den Registern teilweise begründen. Auf diese soll im Folgenden eingegangen werden.

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten stammen aus der Charité Universitätsmedizin Berlin, welche ein Zentrum der Maximalversorgung für Revisionschirurgie darstellt. Daher werden regelmäßig Revisionsfälle aus den umliegenden, aber auch deutschlandweiten Einzugsgebieten mitbehandelt. Große Zentren führen insgesamt mehr Revisionsoperationen durch, als sie generieren⁶⁴. Die Registerdaten geben demgegenüber einen Durchschnitt über das gesamte Land und nicht nur über ein einzelnes Krankenhaus. So hätte beispielsweise ein Kreiskrankenhaus mit einer vordergründig endoprothetischen Primärversorgung deutlich weniger komplexe Revisionen, weil diese Fälle womöglich eher an eine größere Klinik überwiesen würden. Es besteht somit ein Selektionsbias in Bezug auf das Behandlungsspektrum Revisionsoperationen, welcher sich in einem höheren Anteil aseptischer Lockerungen und PPI zeigt. Zu diesen komplexen Fällen zählen auch Patienten mit Vorrevisionen. Dabei steigt das Risiko für eine PPI mit der Anzahl der Voroperationen, die PPI ist sogar als häufigste Revisionsursache nach bereits vorausgegangener Revision beschrieben^{6,65}. In der vorliegenden Arbeit hatten 41,2% der Fälle bereits mindestens eine vorausgegangene Revision. Dies ist eine weitere mögliche Begründung für den in dieser Arbeit hohen Anteil der PPI.

Weiterhin spielt der Erfassungszeitraum der Daten eine entscheidende Rolle, der bei dieser Arbeit im Vergleich zur Mehrzahl der oben gelisteten Register früher liegt. Seit den späten 1990er-Jahren werden hochvernetztes Polyethylen und Keramikgleitpaarungen verwendet, die weniger Abrieb generieren Seit en Folge ist der prozentuale Anteil der durch Abrieb bedingten, aseptischen Lockerung an allen Hüft-TEP-Revisionen erwartungsgemäß zurückgegangen Arbeit schließt mehr Patienten mit früher implantierten Prothesen (abriebreichere Materialien) ein und dokumentiert daher einen höheren Anteil aseptischer Lockerungen als Register mit kürzerem und späterem Erfassungszeitraum.

Der unterschiedliche Erfassungszeitraum ist auch ein Erklärungsansatz für den höheren Anteil an PPI in dieser Arbeit. In den letzten Jahren wurde die Infektdiagnostik verbessert und um neue Methoden wie beispielsweise die Sonikation oder die Langzeitbebrütung erweitert^{45,66}. Erfasst werden daher zunehmend Fälle mit periprothetischen Infektionen, die zuvor wahrscheinlich eher als aseptisch gewertet worden wären^{67,68}.

Des Weiteren sind die unterschiedenen Diagnosen der Register uneinheitlich. Speziell die Diagnose "Schmerz" als eigene Revisionsursache wird im englischen und neuseeländischen Register mit einem hohen prozentualen Anteil beziffert^{61,62}. "Schmerz" ohne genauer benannte, zugrundeliegende Ursache wird in Deutschland und dieser Studie nicht als alleinstehende Revisionsursache gewertet. Es ist daher wahrscheinlich, dass ein Teil dieser Fälle in Deutschland anders kodiert worden ist und die Anteile der Revisionsursachen somit verschoben sind.

Der in dieser Arbeit ermittelte Luxationsanteil erscheint im internationalen Vergleich niedrig. Dies ist womöglich auf die Tatsache zurückzuführen, dass der in Skandinavien und Großbritannien häufiger verwendete dorsale Zugang mit einem höheren Luxationsrisiko assoziiert ist⁶⁹⁻⁷¹. Demgegenüber wird in Deutschland standardmäßig überwiegend der laterale oder anterolaterale Zugang verwendet, welche niedrigere Luxationsraten aufweisen^{69,71,72}. Diese Überlegung wird dadurch unterstützt, dass die Revisionsrate aufgrund einer Luxation in dieser Arbeit sehr gut mit den Daten aus anderen deutschen Krankenhäusern übereinstimmen¹³.

Der Anteil die Revision aufgrund einer periprothetischen Fraktur war in dieser Arbeit vergleichsweise niedrig. Dies lässt sich ebenfalls auf den oben beschriebenen Selektionsbias zurückführen. Einfache periprothetische Frakturen bedürfen keiner Versorgung im Maximalzentrum und werden daher möglicherweise bereits durch Krankenhäuser der Primärversorgung behandelt, entsprechend ist der verhältnismäßige Anteil geringer.

Die verbleibenden Revisionsursachen dieser Arbeit werden in Tabelle 4.2 mit bestehender Literatur verglichen. Insgesamt ist die Datenlage zum Anteil der selteneren Revisionsursachen an allen Revisionsoperationen sehr spärlich.

Tabelle 4.2 - Prozentuale Anteile von Gleitpaarungsverschleiß, Materialversagen, Impingement und Ossifikation an der Gesamtzahl von Revisionen – Vergleich von Ergebnissen dieser Arbeit mit nationalen Registern und internationalen Studien. Die linke Spalte zeigt die jeweilige Diagnose, die mittlere Spalte den in dieser Arbeit ermittelten prozentualen Anteil an allen Revisionsoperationen. Die rechte Spalte vergleicht die ermittelten Ergebnisse mit ggf. bestehender Literatur.

Diagnose	Diese Arbeit	Literatur
Gleitpaarungsverschleiß	3,0	$0.5 - 7.0^{15.73.74}$
Materialversagen	2,7	$2,5-3,3^{13,61,73,74}$
Impingement	1,6	4,3 ^{75,a}
Ossifikationen	0,7	3-7 ^{76,b}

^a Anteil von Patienten mit Impingement an Patienten mit Schmerzen nach Hüft-TEP-Implantation, keine Angaben zu prozentualem Revisionsanteil verfügbar

Die in dieser Arbeit gefundenen Häufigkeiten zum Gleitpaarungsverschleiß und Materialversagen stimmen gut mit denen anderer Autoren überein.

Für das Prothesenimpingement und die heterotopen Ossifikationen als unmittelbare Revisionsursache sind keine direkt vergleichbaren Daten bekannt, insgesamt sind es zwei sehr seltene Revisionsursachen. Bricteux et al. beschrieben, dass ein Impingement in 4,3% der Patienten mit Hüftschmerzen nach Hüft-TEP-Implantation vorlag⁷⁵. Einzelfallberichte zum Prothesenimpingement sind publiziert, größere Erhebungen zu Inzidenz und operativer Therapie in Hüft-TEP-Patienten jedoch bisher nicht durchgeführt⁷⁷. Für heterotope Ossifikationen nach Hüft-TEP-Implantation sind Inzidenzen bis zu 90% beschrieben^{76,78}. Hiervon werden ca. 3-7% der Patienten symptomatisch, wobei bisher keine Daten dazu vorliegen, welchen prozentualen Anteil diese Revisionen gegenüber anderen Revisionsursachen darstellen⁷⁶.

4.2 Reevaluation der Fälle unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine Reevaluation aller Fälle vorgenommen, für die die Ergebnisse von intraoperativen mikrobiologischen und histopathologischen Proben zur Verfügung standen (n=858). Unter Einbeziehung dieser Proben wurden die Fälle gemäß der AAOS- und Zimmerli-Klassifikation erneut in aseptisch bzw. septisch eingeteilt. Beide Klassifikationen werteten einen Teil der aseptisch gewechselten Fälle postoperativ als PPI. Dabei wurden durch die AAOS-Klassifikation 5,5% der initial aseptischen Fälle als PPI

^b Inzidenz heterotoper Ossifikationen mit klinischer Beschwerdesymptomatik nach Hüft-TEP-Implantation, keine Angaben zu prozentualem Revisionsanteil verfügbar

detektiert und durch die Zimmerli-Klassifikation sogar 15,9%. Diese Ergebnisse zeigen deutlich die Schwierigkeit der korrekten präoperativen Identifikation der PPI und dass diese offensichtlich zu einem erheblichen Anteil unerkannt bleiben können, was eine falsche Therapie der betroffenen Patienten zur Folge hat. Diese Problematik soll in den folgenden Kapiteln detailliert diskutiert werden.

Dabei wird zunächst der in dieser Arbeit ermittelte Anteil unerkannter PPI mit Daten der Literatur verglichen. Anschließend wird auf die Problematik der uneinheitlichen Definitionen der PPI eingegangen, welche zu unterschiedlichen Therapieindikationen und einer fehlenden Vergleichbarkeit der einzelnen Studien führen. Speziell werden die beiden in dieser Arbeit verwendeten Klassifikationen gegenübergestellt und konkrete Auswirkungen auf Fälle des untersuchten Patientenkollektivs aufgezeigt. Schließlich wird auf die intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie als entscheidende Methoden zur Identifikation unerkannter PPI eingegangen.

4.2.1 Vergleich des ermittelten Anteils unerkannter periprothetischer Infektionen mit der Literatur

Die unzureichende präoperative Infektdiagnostik und uneinheitliche Definitionen der PPI führen zu insuffizienten Therapien von eigentlich septischen Lockerungen oder infektbedingten schmerzhaften Endoprothesen. Die wesentlichen Leitparameter zur Detektion von präoperativ unerkannter Infektionen stellen dabei die histopathologische und mikrobiologische Untersuchung von intraoperativen Proben dar, welche in der vorliegenden Arbeit die Grundlage für die Reevaluation der initialen Arbeitsdiagnose waren.

Gundtoft et al. führten eine ähnliche Reevaluation durch, wobei die dort festgelegten Parameter zur Identifikation einer PPI sich auf das CRP, das Vorliegen intraoperativen Eiters oder einer Fistel und die mikrobiologischen Proben beschränkten, die Histopathologie jedoch nicht berücksichtigte⁵⁶. Die Daten entstammten dänischen Registern (Danish Hip Arthroplasty Registers, DHR und Danish National Register of Patients, NRP) und dokumentierten je nach Register einen Anteil der PPI von 16% bzw. 17% an allen untersuchten Wechseloperationen (n=1332 für DHR bzw. n=1392 für NRP). Nach der Reevaluation durch die oben genannten Infektparameter und Neugruppierung der Fälle in septische und aseptische wurde ein Anteil der PPI an allen Revisionsoperationen von 23% errechnet. Dies sind absolut ca. 7% mehr als initial in den dänischen Registern dokumentiert, was einem relativen zusätzlichen Anteil von ca. 40% entspricht.

Der initiale PPI-Anteil der Vergleichsstudie von Gundtoft et al. stimmt gut mit dem der vorliegenden Studie überein (17,6%, s. Abb. 3.2). Nach Reevaluation durch die AAOS-Klassifikation steigt der Anteil der PPI in dieser Studie auf 18,0% (s. Abb. 3.4), was einem relativen zusätzlichen Anteil von lediglich 2,1% entspricht. Dies ist deutlich weniger als die von Gundtoft et al. beschriebenen 40%. Diese große Diskrepanz ist vor allem dadurch begründet, dass in der vorliegenden Studie 33 septisch gewechselten Fälle nach den AAOS-Kriterien als aseptisch reevaluiert wurden, welche den Zuwachs der septischen Gruppe durch die neuseptischen Fälle in der Gesamtbilanz größtenteils kompensieren (s. Abb.3.3). Bei Gundtoft et al. ist die Neuzuordnung eines initial septischen Falles in eine aseptische Gruppe hingegen nicht durchgeführt worden. Eine Vergleichbarkeit des relativen Zuwachses von PPI durch die Reevaluation ist daher nicht gegeben. Diese Problematik kann jedoch gelöst werden, indem der Anteil der initial aseptischen Fälle vergleichen wird, die nach Reevaluation als septisch eingestuft wurden. Hierbei zeigen sich vergleichbare und übereinstimmende Ergebnisse. So wertete die AAOS-Klassifikation 5,5% der aseptisch gewechselten Fälle als septisch, demgegenüber Gundtoft et al. ca. 7,2%.

Die zweite in dieser Arbeit angewandte Referenzklassifikation, nach Zimmerli et al., berücksichtigt in höherem Maße als die AAOS-Klassifikation und die Studie von Gundtoft et al. die Ergebnisse der histopathologischen Proben. Hierdurch wurde eine höhere Zahl aseptisch gewechselter Fälle als neu-septisch klassifiziert (s. Abbildung 3.3). Daher liegt der Anteil der initial aseptischen Fälle, die nach Reevaluation als septisch eingestuft wurden, mit 15,9% weit über den durch die AAOS-Klassifikation und den von Gundtoft et al. ermittelten Werten.

Auch Fernandez-Sampedro et al. führten eine Reevaluation von Revisionsfällen auf Grundlage intraoperativer Proben durch, wobei sich das untersuchte Kollektiv auf Patienten mit der Diagnose aseptische Lockerung beschränkte⁵⁵. Bei der Reevaluation der Fälle wurde ein positives histopathologisches Ergebnis oder die Anzucht eines identischen Keimes in mindestens zwei unabhängigen Proben als beweisend für eine PPI gewertet (n= 198; 141 Hüft-TEP- und 57 Knie-TEP-Revisionen). Von den 198 initial aseptischen Fällen erfüllten 12,1% die Kriterien einer PPI. Dieser Anteil ist aufgrund der unterschiedlichen Wertigkeit der histopathologischen Untersuchung höher als der durch die AAOS-Klassifikation ermittelte Anteil (5,5%). Jedoch ist er gut vereinbar dem durch die Zimmerli-Klassifikation ermittelten Anteil (15,9%), deren Kriterien die Histopathologie in gleicher Weise berücksichtigen wie die Kriterien von Fernandez-Sampedro et al.

Die Arbeit von Fernandez-Sampedro et al. beinhaltet einen zweiten Teil, in welchem eine Nachverfolgung der Patienten erfolgte (Median 36 Monate). Unter den neu-septischen Fällen trat in dieser Zeit bei 37,5% ein Implantatversagen auf, in der aseptischen Gruppe waren es 1,1%. Das Implantatversagen wurde dabei als eine erforderliche Revisionsoperationen, den Nachweis einer persistierenden Infektion oder einen chronischen Antibiotikabedarf definiert. Die durchgeführte Nachverfolgung der Patienten ließe sich auch für die vorliegende Arbeit realisieren und könnte die ermittelten Ergebnisse in ähnlicher Weise bestätigen.

4.2.2 Problematik der Infektdefinitionen

Periprothetische Infektionen können sich mit pathogmonischen Symptomen präsentieren, die eine Diagnosestellung mit großer Sicherheit zulassen. So werden vor allem frühe Manifestationen oftmals durch akut einsetzenden Schmerz, Rötung und Überwärmung des auf¹⁶ tritt eine Fistel Diese betroffenen Hüftgelenks symptomatisch oder es Befundkonstellationen im Zusammenhang ermöglichen in der Regel eine schnelle und korrekte Therapieentscheidung. Ein nicht unerheblicher Anteil an PPI, insbesondere die von weniger virulenten Mikroorganismen hervorgerufenen low-grade Infektionen, präsentieren sich jedoch mit unspezifischen Symptomen. Hierdurch ist die Abgrenzung gegenüber aseptischen Lockerungen deutlich erschwert. In diesen Fällen bedarf es daher einer detaillierten Erfassung und Interpretation verschiedener Diagnoseparamter, deren unterschiedliche Erfassung, Wichtung und Wertung eine PPI unterschiedlich definieren.

Tabelle 4.3 zeigt exemplarisch verschiedene PPI-Definitionen der Literatur.

Tabelle 4.3 – Beispiele unterschiedlicher Definitionen von PPI in der Literatur. Jede "Studie" genannt mit Erstautor und Quellenverweis. Die rechte Spalte gibt die jeweilig verwendete "Definition der PPI" an. Bei Erfüllen eines der jeweils genannten Kriterien wurde der Fall als PPI gewertet. Bei Ausführung der Histopathologie bezeichnet "N" die Anzahl der Neutrophilen pro HPF, ab der eine Gewebeprobe als infektiös gewertet wird.

	Studie	Definition der PPI
1	Shanmuga- sundaram ⁷⁹	 Fistel Systemische Infektion mit Hüftschmerz und Eiter identischer Keim in ≥ 2 unabhängigen, intraoperativen Proben Histopathologie: > 10 N/HPF
2	Tohtz ⁴⁸	 Fistel Eiter identischer Keim in ≥ 2 unabhängigen, intraoperativen Gewebeproben Histopathologie: Typ II oder III nach Morawietz (≥ 23 N/HPF in 10 untersuchten HPF)
3	Aggarwal ⁴³	 Fistel identischer Keim in ≥ 2 unabhängigen, intraoperativen Proben drei der folgenden Kriterien: erhöhte BSG und CRP, erhöhter synoviale Leukozeytenzahl, erhöhter synovialer Neutrophilenanteil, Eiter, einfacher Keimnachweis
4	Spangehl ²⁶	 Fistel Systemische Infektion mit Hüftschmerz und Eiter drei der folgenden Kriterien: erhöhte BSG, erhöhtes CRP, Keimnachweis durch präoperative Punktion, positiver Schnellschnitt, mindestens ein Drittel der entnommen mikrobiologischen Proben positiv
5	Atkins ⁸⁰	 Fistel^b Eiter^b Histopathologie: ≥ 5 N/HPF
6	Trampuz ⁴⁵	 Fistel Eiter Histopathologie^a
7	Lange ⁸¹	 Fistel identischer Keim in ≥ 3 aus 5 unabhängigen, intraoperativen Proben drei der folgenden Kriterien: positive Punktion, Hinweis für Infektion in Nativröntgen, Hinweis für Infektion in Szintigraphie, Eiter, erhöhtes CRP oder BSG, einfacher Keimnachweis
8	Portillo ⁸²	 Fistel Eiter ≥ 1 Nachweis bei hochvirulenten Keimen, zusätzliches Vorliegen eines weiteren Kriteriums bei niedrigvirulenten Keimen erhöhter synoviale Leukozeytenzahl, erhöhter synovialer Neutrophilenanteil Histo^a

^a genaue Methodik nicht weiter ausgeführt, auf Entscheidung des Pathologen verwiesen

^b Fistel und Eiter werden im Text beweisend als PPI genannt, als einheitlicher Goldstandard zur Berechnung von Sensitivität und Spezifität der untersuchten diagnostischen Methoden wird jedoch die Histopathologie angewandt

Entsprechend Tabelle 4.3 ist das Vorliegen einer Fistel beweisend für eine PPI. Diese hatten in der vorliegenden Arbeit weniger als 15% der septisch gewechselten Patienten. Demgegenüber beschreiben Corvec et al. eine Fistel in 20-30% aller Fälle mit PPI²⁵. Die Sensitivität dieses Kriteriums ist daher niedrig, bei allerdings hundertprozentiger Spezifität.

Auch intraartikulärer Eiter gilt als beweisend für das Vorliegen einer PPI (s. Tabelle 4.3). Jedoch wurde in den letzten Jahren bei Verwendung von Metallgroßkopfgleitpaarungen ebenfalls Abrieb bedingte eiterähnliche Flüssigkeit gefunden, wodurch die Bedeutung von Eiter als pathogmonisches Kriterium für die PPI relativiert wurde^{58,83,84}. Weiterhin ist die makroskopische Einschätzung von Gewebsbeschaffenheit und speziell des Vorhandenseins von Eiter durch den Operateur insgesamt subjektiv. Aktuell wird dieser daher unterschiedlich bewertet. Von den in Tabelle 4.3 aufgeführten Autoren sehen Portillo et al, Trampuz et al. und Tohtz et al. Eiter als gleichwertig mit einer Fistel und somit als hinreichendes Kriterium für eine PPI an^{45,48,82}. Dies trifft auch auf die in der vorliegenden Arbeit angewandte Zimmerli-Klassifikation zu¹⁶. Aggarwal et al. und Lange et al. werten ihn hingegen als Teilkriterium in Kombination mit anderen positiven diagnostischen Parametern^{43,81}. Die AAOS-Klassifikation berücksichtigt intraoperativen Eiter nicht⁵⁸.

Einer der wesentlichen Parameter mit hohem Stellenwert in der Diagnostik der PPI ist die mikrobiologische Kultur. Unterschiedlich wird jedoch die Anzahl der mindestens geforderten unabhängigen positiven Proben bewertet. So definieren Lange et al. mindestens drei positive Proben als beweisend für eine Infektion, während Portillo et al. bei Keimen mit hoher Virulenz bereits der einmalige Nachweis genügt^{81,82}. Die Mehrzahl der Autoren sowie die in dieser Arbeit angewandten Referenzklassifikationen gehen im Falle eines Keimnachweises aus zwei oder mehr unabhängigen Proben von einer PPI aus (s. Tabelle 4.3). Teilweise wird neben der Anzahl der Keimnachweise zusätzlich in hoch- und niedrigvirulente Erreger unterschieden, wobei für hochvirulente Keime bereits die einmalige Anzucht als infektionsbeweisend gilt. Diese Unterscheidung wenden beispielsweise Portillo et al. sowie die Zimmerli-Klassifikation an^{16,82}. Weiterhin spezifizieren einige Autoren, ob ein Nachweis nur aus Gewebsproben oder sowohl aus Gewebe als auch Aspirat erfolgen kann. So nennen Tohtz et al. und Lange et al. ausdrücklich Gewebe als erforderliches Probenmaterial^{48,81}.

Vor allem in den letzten Jahren hat der Stellenwert der Histopathologie deutlich zugenommen und viele Autoren zählen einen histopathologischen Infektnachweis allein bereits als beweisend für eine PPI (s. Tabelle 4.3.). Ähnlich wie bei dem mikrobiologischen Keimnachweis variiert jedoch auch hier die Definition eines "positiven" Befundes, basierend auf der Anzahl der Neutrophilen pro HPF. So definieren Shanmugasundaram et al. mehr als zehn Neutrophile pro

HPF als Infektion, während Atkins et al. bereits bei fünf Neutrophilen pro HPF einen Infekt diagnostizieren^{79,80}. Portillo et al. dagegen nennen keine spezifische Neutrophilenzahl sondern verweisen lediglich auf die Entscheidung des befundenden Pathologen⁸². Um einen einheitlichen Standard für die histopathologische Diagnose einer PPI zu definieren, berufen Krenn und Morawietz sich in der Konsensusklassifikation von 2006 auf mindestens einen Neutrophilen pro HPF in zehn untersuchten HPF (s. Kap. 2.3.4)⁶⁰.

Unter den Laboruntersuchungen stellen das CRP und die BSG die Leitparameter zur Detektion einer PPI dar²⁸. Dabei ist die diagnostische Wertigkeit beider Methoden vergleichbar, jedoch ungenügend zur alleinigen Identifikation einer PPI^{25-27,30-32}. Zum einen können beide Parameter im Falle von low-grade-Infektionen unauffällig sein, oder aber im Rahmen anderweitiger entzündlicher Reaktionen, sowie auch postoperativ, erhöht sein^{25,85}. Die Leukozytenzahl ist aufgrund der niedrigen Sensitivität nachrangig^{33,34}. Entzündungsparameter insgesamt wertet die Mehrzahl der Autoren in Kombination mit weiteren positiven Tests als beweisend für eine PPI. Dies trifft sowohl auf Aggarwal et al., Lange et al. und Spangehl et al. zu, als auch auf die AAOS-Klassifikation. Letztere fordert eine gleichzeitige Erhöhung des CRP und der BSG, da die Kombination beider Methoden eine höhere Spezifität aufweist⁸⁶.

Aufgrund der unterschiedlichen in der Literatur verwendeten Infektdefinitionen ist allgemein von einer großen Zahl diskrepanter Fälle von aseptischen bzw. septischen Lockerungen auszugehen (Tabelle 4.3). Mit dem Ziel, das Vorgehen in Klinik und Wissenschaft auf Grundlage eines internationalen Konsenses zu vereinheitlichen, wurde daher von der AAOS eine internationale Arbeitsgruppe berufen. Diese beschloss eine der dieser Arbeit zugrundeliegenden Definitionen der PPI⁵⁸. Eine zweite international anerkannte Definition von PPI beruht auf der Klassifikation nach Zimmerli et al¹⁶.

4.2.3 Vergleich beider Referenzklassifikationen und Auswirkungen auf die Ergebnisse

Eine Fistel gilt sowohl in der AAOS- als auch in der Zimmerli-Klassifikation als beweisend für eine PPI. Alle 28 durch dieses Kriterium erfassten Fälle wurden daher von beiden Klassifikationen als Infektion gewertet.

Das Vorliegen intraoperativen Eiters wird von der Zimmerli-Klassifikation als hinreichendes Kriterium angesehen, während die AAOS-Klassifikation Eiter nicht berücksichtigt. Dies wird dadurch begründet, dass die Beurteilung subjektiv ist und eiterähnliche Flüssigkeit auch bei aseptischen Revisionen von Metallgleitpaarungen vorliegen kann⁵⁸. So erfüllten in dieser Arbeit zwei septisch gewechselte Fälle aufgrund von intraoperativen Eiters nicht die AAOS-Definition

einer PPI und wurden daher durch diese als aseptisch klassifiziert. In keinem der beiden Fälle lag eine Metallgleitpaarung vor. Die Empfehlung der AAOS, intraoperativen Eiter nicht als Kriterium zu berücksichtigen, stützt sich jedoch kritisch gesehen nur auf wenige Einzelfallberichte^{83,84}. Da eine Metallgleitpaarung für den Operateur intraoperativ offensichtlich ist, so ist im entsprechenden Fall die Genese eiterähnlicher Flüssigkeit kritisch zu hinterfragen. Eine generelle Nichtberücksichtigung intraoperativen Eiters, wie es die AAOS aktuell vorsieht, scheint jedoch nicht gerechtfertigt.

Der Nachweis eines phänotypisch identischen Keimes aus mindestens zwei unabhängigen Proben wird von beiden Klassifikationen als beweisend für eine PPI angesehen. Insgesamt 106 septisch gewechselte Fälle wurden von beiden Klassifikationen aufgrund dieses Kriteriums bestätigt, sowie 28 aseptisch gewechselte Fälle zusätzlich als PPI identifiziert.

Die Zimmerli-Klassifikation differenziert die Keime zusätzlich in hoch- und niedrigvirulent. Für hochvirulente Keime ist bereits die einmalige Anzucht als Nachweis für eine PPI ausreichend, hierzu zählt beispielsweise Staph. aureus. Im hypothetischen Fall von einmaligen Keimnachweis eines hochvirulenten Keimes werten die AAOS- und Zimmerli-Klassifikation diesen diskrepant als aseptisch bzw. septisch. Dies war allerdings bei keinem der in dieser Studie untersuchten Patienten der Fall. Dies könnte womöglich daran liegen, dass bei einer Infektion mit einem hochvirulenten Keim, wie z.B. Staph. aureus, in der Regel aufgrund der schweren Infektion mit hoher Keimkonzentration ein Wachstum in mehreren Proben erfolgt, meist eine CRP-Erhöhung vorliegt und die Histopathologie ebenfalls positiv ist¹⁶.

Ein entscheidender Unterschied der beiden Klassifikationen liegt in der Wertigkeit der Histopathologie. Für die Zimmerli-Klassifikation stellt bereits der alleinige histopathologische Nachweis ein hinreichendes Kriterium für die Diagnose einer PPI dar. Demgegenüber wird in der AAOS-Klassifikation die positive Histopathologie nur in Kombination mit zwei weiteren Teilkriterien als Infekt angesehen. Dieser relevante Wertungsunterschied der Histopathologie ist für den Großteil der in dieser Arbeit diskrepant gewerteten Fälle verantwortlich. Die Zimmerli-Klassifikation bestätigte 30 der septisch gewechselten Fälle aufgrund einer positiven Histopathologie, die AAOS-Klassifikation dagegen nur 20 Fälle bei positiver Histopathologie in Kombination mit zwei weiteren Teilkriterien. Von den aseptisch gewechselten Fällen hatten 79 Patienten eine positive Histopathologie und somit lag entsprechend der Zimmerli-Kriterien eine PPI vor. Hingegen waren bei diesen 79 Fällen jedoch nur in neun Fällen entsprechend der AAOS-Klassifikation - aufgrund der Einordung der Histopathologie als Teilkriterium – die Definition einer PPI erfüllt, sodass die AAOS-Klassifikation 70 von den 79 Fällen als aseptisch wertete. Insgesamt sind somit zehn septisch gewechselte und 70 aseptisch gewechselte Fälle

diskrepant klassifiziert worden, sowie zusätzlich die beiden oben genannten Fälle mit intraoperativem Eiter um die Prothese. Die Zimmerli-Klassifikation detektierte demzufolge 82 Fälle mit einer PPI mehr als die AAOS-Klassifikation. Dies verdeutlicht noch einmal, wie oben bereits erwähnt, die Abhängigkeit der Detektion einer PPI von der zugrundeliegenden Definition und der damit verbundenen Auswahl und Wertigkeit der Infektparameter.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass neuere diagnostische Methoden, die in den Teilkriterien der AAOS aufgeführt werden, am Patientenkollektiv nicht standardmäßig durchgeführt wurden und daher keine Berücksichtigung finden. Dies betrifft die Teilkriterien "Leukozytenzahl in der Synovia" und "erhöhter Anteil segmentkerniger neutrophiler Granulozyten". Die AAOS-Klassifikation wurde 2013 publiziert und enthält diagnostische Methoden, die zum Beobachtungszeitraum dieser Studie (2006 – 2012) noch nicht standardmäßig verwendet wurden. Es ist daher möglich, dass ein Teil der diskrepanten Fälle unter Anwendung der vernachlässigten Teilkriterien ebenfalls als Infektion erkannt worden wäre.

4.2.4 Diagnostische Wertigkeit intraoperativer Proben und Berücksichtigung in Referenzklassifikationen

Ein weiterer Teil dieser Arbeit analysiert die diagnostische Wertigkeit der intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie. Diese sind für die Unterscheidung zwischen aseptischer und septischer Lockerung von entscheidender Bedeutung. Mit Ausnahme des histopathologischen Schnellschnitts stehen die Ergebnisse allerdings erst postoperativ zu Verfügung und haben somit keinen Einfluss auf die Indexoperation.

Für die intraoperativen Proben zur mikrobiologischen Kultur ergab sich unter Verwendung der AAOS-Klassifikation eine Sensitivität von 67,5% und eine Spezifität von 100%. Unter Anwendung der Zimmerli-Klassifikation wurde eine Sensitivität von 47,3% und eine Spezifität von 100% berechnet. Beide in dieser Arbeit verglichenen Klassifikationen werten den Nachweis eines identischen Keimes aus zwei unabhängigen Proben als beweisendes Kriterium für das Vorliegen einer PPI. Die in dieser Arbeit errechnete Spezifität und der PPV für die intraoperative Mikrobiologie liegen daher bei 100%. Sensitivität, NPV und Korrektheit der mikrobiologischen Kultur liegen unter Anwendung der Zimmerli-Klassifikation deutlich unter den Werten der AAOS-Klassifikation. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die Zimmerli-Klassifikation den histopathologischen Nachweis als beweisend für eine PPI wertet. Hierdurch wird eine große Zahl zusätzlicher Fälle mit negativem Keimnachweis als PPI identifiziert (n=79) und somit die mikrobiologische Sensitivität entsprechend reduziert. Tabelle 4.4 vergleicht die in

dieser Arbeit ermittelten Sensitivität und Spezifität der mikrobiologischen Proben mit Angaben der Literatur.

Tabelle 4.4 – Vergleich der in dieser Arbeit errechneten Sensitivität und Spezifität für die mikrobiologische Kultur intraoperativer Proben mit der Literatur. Die Spalte "Nr." listet die Studien mit fortlaufender Nummer, um im nachfolgenden Text eindeutig Bezug nehmen zu können. Die zweite Spalte "Studie" zeigt Erstautor und Quellenverweis der jeweiligen Arbeit. "Diese Studie (AAOS)" und "Diese Studie (Zimmerli)" geben die jeweils in dieser Arbeit errechneten Werte an. Die Spalte "Histo definiert PPI" gibt an, ob in der jeweiligen Arbeit der histopathologische Infektnachweis allein bereits beweisend für PPI gewertet wurde ("X" wenn zutreffend, andernfalls " - "). "Fallzahl" gibt die eingeschlossenen Fälle an. "Anzahl positiver Proben" gibt an, ab welcher Anzahl des unabhängigen Nachweises eines phänotypisch identischen Erregers die Mikrobiologie als positiv gewertet wurde. "Sensitivität" und "Spezifität" jeweils in Prozent angegeben.

Nr.	Studie	Histo defi- niert PPI	Fallzahl	Anzahl positiver Proben	Sensitivität	Spezifität
1	Diese Studie (AAOS)	-	858	≥ 2	67,5	100
2	Spangehl ²⁶	-	202	≥ 1/3	94,0	97,0
3	Aggarwal ⁴³	-	117 ^a	≥ 2	93,0	98,0
4	Müller ³³	-	50	≥ 3 ^b	78,0	92,0
5	Esteban ⁴⁴	-	31 ^a	≥ 2	88,2	100
6	Diese Studie (Zimmerli)	X	858	≥ 2 ^b	47,3	100
7	Trampuz ⁴⁵	X	331 ^a	≥ 2	60,8	99,2
8	Atkins ⁸⁰	X	297 ^a	≥ 3	65,0	99,6
9	Janz ⁴⁶	X	59	≥ 2	75,0	100
10	Cazanave ⁸⁷	X	434 ^a	≥ 2	70,1	97,9

^a Studie mischt Fälle von Hüft-TEP- und Knie-TEP

In Tabelle 4.4 sind exemplarisch acht Studien aufgeführt, welche die diagnostische Wertigkeit intraoperativer Gewebeproben zum Nachweis einer PPI benennen. Das Patientenkollektiv schwankt zwischen n=31 bei Esteban et al. und n=434 bei Cazanave et al^{44,87}. Die geringste Sensitivität von 60,8% errechneten Trampuz et al., die höchste von 94,0% beschrieben Spangehl et al^{26,45}. Die Spezifität lag zwischen 92% bei Müller et al. und 100% in den Arbeiten von Esteban et al. sowie Janz et al^{33,44,46}. In letzterer Studie wurde der zweifache Keimnachweis analog zur vorliegenden als beweisend für eine PPI angesehen, woraus sich zwangsläufig eine Spezifität und ein positiver prädikativer Wert von 100% ergibt. Die meisten Autoren werteten dabei den Nachweis eines phänotypisch identischen Pathogens in mindestens zwei unabhängigen Proben als positiv, was auch dem Vorgehen in der vorliegenden Arbeit entspricht.

^b bei hochvirulenten Erregern bereits einmaliger Nachweis ausreichend

Die Arbeiten unterscheiden sich in der Definition der PPI, der Größe des Patientenkollektives und der Zahl der erforderlichen Proben. Die Vergleichbarkeit ist daher eingeschränkt. Dennoch fallen bei Betrachtung der Ergebnisse zwei relevante Dinge auf. Erstens erzielt die Mikrobiologie in Studien, die den histopathologischen Nachweis als beweisendes Kriterium für eine PPI ansahen (Studien 7-10 der Tabelle 4.4) schlechtere Ergebnisse als bei Studien, die den histopathologischen Nachweis nicht oder nur als Teilkriterium für die Definition der PPI werteten (Studien 2-5 der Tabelle 4.4). Dies spiegeln auch unsere Ergebnisse in Hinblick auf die AAOS- und Zimmerli-Klassifikation wider. Allein durch die Histopathologie wird eine hohe Zahl zusätzlicher Fälle als PPI definiert, die durch den Keimnachweis nicht identifiziert wurden und folglich zu einer niedrigeren Sensitivität der mikrobiologischen Proben führten.

Zweitens liegt die in dieser Arbeit errechnete Sensitivität deutlich unter der in der Literatur angegebenen. Dies wird deutlich, wenn man die Ergebnisse der AAOS-Klassifikation (Studie 1) mit den Studien 2-5 vergleicht, welche die Histopathologie ebenfalls nicht als beweisendes Kriterium für eine PPI werten (s. Tabelle 4.4). Auch im Vergleich der Zimmerli-Klassifikation (Studie 6) fällt eine niedrigere Sensitivität gegenüber den Studien 7 – 10 auf, welche die Histopathologie gleich der Zimmerli-Klassifikation als hinreichendes Kriterium angeben. Dies hat mehrere mögliche Gründe. Einerseits unterscheidet die vorliegende Arbeit im Gegensatz zu den oben aufgeführten nicht streng zwischen intraoperativen Gewebe- und Punktionsproben. Da die AAOS- und Zimmerli-Klassifikationen einen doppelten Keimnachweis fordern, jedoch nicht die Art des Probenmaterials präzisieren, wurde bei der Erhebung der Daten nicht gesondert erfasst, zu welchem Teil neben den vorrangigen Gewebeproben auch Aspirate ausgewertet wurden. Aus anderen Arbeiten ist jedoch bekannt, dass intraoperativ entnommene Aspirate schlechtere diagnostische Wertigkeiten als Gewebeproben erzielten^{25,42}. Gallo et al errechneten eine Sensitivität von 44% für intraoperativ gewonnene Punktionen zu mikrobiologischen Kultur⁴². Es ist daher möglich, dass die in dieser Arbeit, aus Punktions- und Gewebeproben gemischten Ergebnisse niedrigere Sensitivitäten erzielen als Studien, die ausschließlich Gewebeproben evaluieren. Weiterhin wurde während der Revisionsoperationen aufgrund des langen Erhebungszeitraumes eine uneinheitliche Anzahl von Proben entnommen. Diese lag bei drei oder mehr, lediglich in Einzelfällen bei nur zwei Proben. Die Wahrscheinlichkeit, einen niedrigvirulenten Keim erfolgreich anzuzüchten, steigt mit der Anzahl der entnommenen Proben. In den vergangenen Jahren wurden daher in unserer Institution einheitlich fünf oder mehr Proben entnommen, was jedoch nicht auf den gesamten in dieser Arbeit untersuchten Zeitraum zutrifft. Die standardisierte Entnahme einer höheren Probeanzahl, wie sie bei einem prospektiven Studiendesign möglich ist, hätte wahrscheinlich zu mehr positiven Keimnachweisen und einer daraus resultierenden höheren diagnostischen Wertigkeit geführt.

Die Wertigkeit für die Mikrobiologie bzw. intraoperativen Proben wurde ein weiteres Mal unter der Annahme errechnet, dass bereits der einfache Keimnachweis als positiver Befund angesehen werden kann (s. Kap. 3.5.1 und 3.5.2). Hierdurch wird eine höhere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität und Korrektheit erzielt. Die generelle Wertung des einfachen Keimnachweises scheint daher nicht sinnvoll. Dies lässt sich leicht durch das Kontaminationsrisiko der Hautflora begründen. Die differenzierte Betrachtung des einfachen Keimnachweises wird in der Literatur jedoch diskutiert, da hochvirulente Erreger mit niedriger Kontaminationswahrscheinlichkeit auch bei einfachem Nachweis eine ausreichende Validität für eine PPI darstellen^{16,33}.

Für die histopathologischen Proben ergab sich unter Anwendung der AAOS-Klassifikation eine Sensitivität von 81,3% sowie eine Spezifität von 87,6%. Auf Grundlage der Zimmerli-Klassifikation wurde eine Sensitivität von 87,1% und eine Spezifität von 100% berechnet.

Eine positive histopathologische Untersuchung allein ist in der Zimmerli-Klassifikation hinreichend für die Definition einer PPI. Spezifität und PPV lagen unter Verwendung dieser Klassifikation daher bei jeweils 100%. Unter Verwendung der AAOS-Klassifikation erzielte die Histopathologie eine niedrigere Sensitivität und Spezifität, da diese die histopathologische Untersuchung lediglich als Teilkriterium berücksichtigt. Tabelle 4.5 zeigt eine Einordnung dieser Ergebnisse in die bestehende Literatur.

Tabelle 4.5 - Vergleich der in dieser Arbeit errechneten Sensitivität und Spezifität für die histopathologische Analyse intraoperativer Proben mit der Literatur. Die Angaben beziehen sich nur auf die permanente Histopathologie, nicht auf den Schnellschnitt. Die linke Spalte "Studie" zeigt Erstautor und Quellenverweis an. Die Spalte "Definition Histo" gibt an, nach welchen Kriterien die Histopathologie als positiv gewertet wurde. "KM" steht für die Kriterien nach Krenn und Morawietz⁶⁰, andernfalls ist die Anzahl der neutrophilen Granulozyten ("N") pro Hauptgesichtsfeld ("HPF") angegeben.

Studie	Definition Histo	Fallzahl	Sensitivität	Spezifität
AAOS	KM	842	81,3	87,6
Zimmerli	KM	842	87,1	100
Lonner ⁵²	≥5 N/HPF	175 ^a	94	98
Müller ³³	KM	50	95	92
Bori ⁵¹	≥5 N/HPF	69	42	98
Morawietz ⁵³	23 N in 10 HPF	147 ^a	77	97

^a Studie mischt Fälle von Hüft-TEP und Knie-TEP

In Tabelle 4.5 sind exemplarisch vier Arbeiten aufgeführt, die Sensitivität und Spezifität intraoperativ entnommener Proben zur histopathologischen Analyse berechnet haben. Auch hier werden wieder unterschiedliche Definition einer PPI verwendet. Die Größe des Kollektivs liegt zwischen 50 und 175 Patienten. Ebenfalls werden unterschiedliche Grenzwerte für die positive Wertung der Proben angegeben, die zwischen 2,3 und fünf Neutrophilen pro HPF liegen. Als Goldstandard für die PPI wurden unterschiedliche Definitionen gewählt. Bori et al und Lonner et al. beispielsweise wählten den mikrobiologischen Keimnachweis als einziges Kriterium zum Nachweis einer Infektion^{51,52}. Morawietz et al. und Müller et al. identifizierten die PPI anhand einer Kombination aus klinischer Präsentation, erhöhten serologischen Markern, Hinweisen im Röntgenbild und einem bestätigenden Keimnachweis^{51,53}. Mit 42% ermittelten Bori et al. die niedrigste Sensitivität, Müller et al. mit 95% dagegen die höchste^{33,51}. Die Spezifität lag zwischen 92% bei Müller et al. und 98% in der Arbeit von Lonner et al^{33,52}. Insgesamt lassen sich die von uns ermittelten Werte gut mit den in der Literatur beschriebenen vereinbaren.

In dieser Arbeit erzielte die Histopathologie eine höhere diagnostische Wertigkeit als die mikrobiologischen Proben. Diese Aussage wird von zahlreichen Studien gestützt ^{33,46,48}. So konnten Tohtz et al. unter Anwendung der Klassifikation nach Morawietz et al. eine Sensitivität der Histopathologie von 87% gegenüber einer Sensitivität von 37% der Mikrobiologie nachweisen⁴⁸. Auch Janz et al. beschrieben eine Sensitivität der Histopathologie von 87% bei einer Sensitivität der Mikrobiologie von 75%, ebenfalls unter Anwendung der Kriterien nach Morawietz et al⁴⁶. Die potenzielle Überlegenheit der Histopathologie gegenüber der Mikrobiologie ist insbesondere im Falle eines low-grade Infektes durch die Unabhängigkeit der Histopathologie hinsichtlich der schwierigen mikrobiologischen Erregeranzucht zu begründen. Die Histopathologie beurteilt den wesentlich unabhängigeren "Gewebeabdruck" einer Infektion, hat jedoch den Nachteil nicht die Art des Erregers und dessen Resistogramm bestimmen zu können.

Es ist hierbei darauf hinzuweisen, dass der Pathologe bei Untersuchung der Gewebeproben in der Regel auf anamnestische Hinweise des Einweisungsscheines zurückgreifen kann. Möglicherweise besteht somit ein Bias zwischen der vom Operateur genannten Verdachtsdiagnose und der durch den Pathologen untersuchten Probe. Im Gegensatz dazu ist die Erregeranzucht unabhängig von anamnestischen oder klinischen Hinweisen

Im Vergleich beider Methoden muss speziell bei der vorliegenden Arbeit jedoch nochmals auf die nichtstandardisierte Probenanzahl zur mikrobiologischen Kultur sowie die Kombination von Ergebnissen aus Punktion- und Gewebeproben hingewiesen werden (s. Kap. 4.2.3). Beides trägt

potentiell zu einer schlechteren diagnostischen Wertigkeit der intraoperativen Mikrobiologie bei und erschwert die unmittelbare Gegenüberstellung beider Methoden.

Insgesamt ist zu betonen, dass Mikrobiologie und Histopathologie gemeinsam die entscheidenden Kriterien zur Identifikation einer Infektion darstellen und aufgrund ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile komplementär betrachtet werden sollten. Diese sind im Folgenden kurz aufgeführt.

Vorteile der Mikrobiologie liegen wie bereits erwähnt in der Anzucht des zugrundeliegenden Pathogens mit der Möglichkeit einer darauf zielenden und resistenzgerechten Antibiotikatherapie. Nachteilig ist die schwierige Erregeranzucht bei low-grade Infektionen. So bezifferten Trampuz et al. den Anteil der PPI, bei denen kein Erreger nachgewiesen wird, auf $11\%^{23}$. In der vorliegenden Arbeit blieben 19% der Kulturen der septisch gewechselten Fälle steril. Ein weiterer Nachteil ist das Risiko der Probenkontamination, welches minimiert werden kann indem erst die Anzucht eines phänotypisch identischen Keimes in zwei oder mehr unabhängigen Proben als positiver Befund gewertet wird.

Ein entscheidender Vorteil der Histopathologie gegenüber der Mikrobiologie ist die sofortige Verfügbarkeit eines vorläufigen Ergebnisses im Sinne des intraoperativen Schnellschnittes, während die Mikrobiologie mit Langzeitbebrütung erst nach 14 Tagen ein definitives Ergebnis erbringt. Für den intraoperativen Schnellschnitt wurden in mehreren Arbeiten diagnostische Wertigkeiten ermittelt, die mit der der konventionellen Histopathologie vergleichbar sind. Athanasou et al. errechneten eine Sensitivität von 90% und eine Sepzifität von 96%, Nunez et al. beschrieben eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 87% 49,50. Tohtz et al. beschrieben eine Übereinstimmung von Schnellschnitt und konventioneller Histopathologie von 78%⁴⁸. Im Falle eines low-grade Infektes mit oftmals unzureichender Aspiratmenge und frustraner Erregeranzucht ist die histopathologische Analyse aussagekräftiger und unabhängiger. Bei generalisierter Gewebsreaktionen kann sie jedoch ein falsch-positives Ergebnis erbringen. Dies ist bei periprothetischen Frakturen und im Rahmen einer rheumatoider Arthritis möglich^{88,89}. Auch ist die Aussagekraft der histopathologischen Analyse abhängig von der Qualität der eingesendeten Proben und der Expertise des befundenden Pathologen⁹⁰. Wie bereits erwähnt sind auch die verschiedenen Definitionen eines positiven Befundes kritisch zu sehen. So nennen Pandey et al. ein Grenzwert von mindestens zwei Neutrophilen pro HPF als positiven Befund, Feldman et al. dagegen fünf, andere Autoren wie Lonner et al. und Banit et al. sehen erst bei mindestens zehn Neutrophilen pro HPF die Probe als positiv an^{52,91-93}. Morawietz et al. veröffentlichten einen Vorschlag zur einheitlichen Einteilung der periprothetischen Membran und empfahlen einen Grenzwert von 23 Neutrophilen in 10 HPF^{53,60}. Dieser wird in der AAOS-Klassifikation berücksichtigt und bereits in Studien verwendet^{33,46,58}.

Ein positiver histopathologischer Befund allein reicht aus, um gemäß der Kriterien der Zimmerli-Klassifikation einen periprothetischen Infekt zu definieren. Es gibt hier demzufolge definitionsgemäß keine falsch-positiven Fälle und die Spezifität liegt bei 100%. Für das folgende Gedankenexperiment soll orientierend eine durchschnittliche Spezifität ermittelt werden. Diese berechnet sich hier als ein Mittelwert der in Tabelle 4.5 angegeben Quellen, wobei die Produkte von Spezifität und Größe des Patientenkollektivs der jeweiligen Studie addiert und durch Gesamtzahl des Patientenkollektivs geteilt wurden.

$$M = \frac{(98 \times 175) + (92 \times 50) + (98 \times 69) + (97 \times 147)}{175 + 50 + 69 + 147}$$
$$M = 96.9$$

Legt man eine hypothetische Spezifität von 97% zugrunde, ergeben sich 3% aseptische Fälle mit falsch-positiver Histopathologie. Bei der in dieser Studie reevaluierten absoluten Anzahl von 671 aseptischen Fällen sind demzufolge ca. 20 Fälle falsch positiv. Diese wurden unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation jedoch konsequent als PPI gewertet.

Eine histopathologische Analyse allein als hinreichend für die Definition einer PPI zu werten scheint daher nur bedingt gerechtfertigt. Vielmehr sollte eine Wertung unter Berücksichtigung des gleichzeitigen Vorliegens anderer anamnestischer oder klinischer Hinweise für eine PPI vorgenommen werden. Ziel wäre hierbei, der Histopathologie eine höhere Aussagekraft als in der AAOS-Klassifikation zuzugestehen, sie jedoch nicht als allein hinreichendes Kriterium zu interpretieren wie es die Zimmerli-Klassifikation tut.

Ein Vorschlag zur sinnvollen Einordnung der Histopathologie in eine Infektklassifikation ist nachfolgend dargestellt. Demnach sollte die Diagnose einer PPI bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien gestellt werden:

- Vorliegen einer Fistel
- Vorliegen von Eiter (differenzierte Interpretation bei Metallgleitpaarungen)
- Nachweis eines phänotypisch identischen Keimes in mindestens zwei unabhängigen Proben (Gewebe, Punktion, Sonikation)

- Einmaliger Nachweis eines hochvirulenten Keimes wie z.B. Staph. aureus (Gewebe,
 Punktion, Sonikation)
- Histopathologischer Nachweis einer Infektion, in Kombination mit mindestens einem weiteren Haupt- oder Teilkriterium
- Drei der folgenden Teilkriterien:
 - o Erhöhung von BSG oder CRP
 - o Einmaliger Nachweis eines niedrigvirulenten Keims
 - Erhöhung der synovialen Zellzahl oder des synovialen Neutrophilenanteils oder positiver Leukozytenesterase-Test
 - Positiver alpha-Definsin-Test

Auch sollte im Falle einer periprothetischen Fraktur oder rheumatoider Arthitis, welche beide mit falsch-positiver Histopathologie einhergehen können, eine positive histopathologische Untersuchung kritisch hinterfragt werden. So wurden speziell in dieser Studien sieben aseptisch gewechselte Fälle mit periprothetischer Fraktur aufgrund einer positiven Histopathologie durch die Zimmerli-Klassifikation als septisch gewertet. In nur zwei Fällen gelang ein Keimnachweis und das Erfüllen der AAOS-Kriterien.

Weiterhin ist aufgrund der Untersucherabhängigkeit und der unterschiedlichen Definition einer histopathologischen PPI generell eine einheitliche Bewertung der Proben zu empfehlen, so z.B. die durch die Klassifikation von Krenn und Morawietz⁶⁰. Weiterhin sollten auch repräsentative Proben zur pathologischen Beurteilung entnommen werden wie z.B. die periprothetischen Membranen, die das gewebsmorphologische Interface zwischen Knochen und Prothese sehr gut widerspiegeln.

4.2.5 Interpretation der diskrepanten Fälle

Insgesamt wurden 70 aseptisch gewechselte Fälle (10,4%) durch die beiden Referenzklassifikationen diskrepant bewertet. Während unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation diese 70 Fälle aufgrund einer positiven Histopathologie als PPI angesehen wurden, blieben diese unter Verwendung der AAOS-Klassifikation aseptisch.

Die häufigste dokumentierte primäre Revisionsursache dieser Gruppe war mit 49 Fällen die aseptische Lockerung. Andere Revisionsursachen waren wesentlich seltener, mit nur neun Fällen war die Luxation die zweithäufigste.

Weiterhin lag in fünf Fällen eine periprothetische Fraktur vor. Ein Keimnachweis gelang bei diesen fünf Fällen nicht, das CRP war in drei der Fälle erhöht. Da Frakturen eine Ursache für

eine falschpositive Histopathologie sein können, muss das Ergebnis in diesen fünf Fällen kritisch hinterfragt werden⁸⁹.

In keinem der 70 Fälle war eine begleitende rheumatoide Arthritis bekannt, welche ebenfalls eine mögliche Erklärung für eine falsch-positive Histopathologie und damit septischer Zuordnung durch die Zimmerli-Klassifikation dargestellt hätte⁸⁸.

In lediglich 16 (23%) der 70 Fälle lag ein erhöhtes CRP vor. In weiteren 14 (20%) der 70 Fälle gelang ein einfacher intraoperativer Keimnachweis, von dem keiner der angezüchteten Erreger hochvirulent war. Alle präoperativ durchgeführten Punktionen (n=27) und mini-open Biopsien (n=3) blieben steril. Somit bleibt die Histopathologie, teilweise in Kombination mit einem erhöhten CRP oder einem einfachen Keimnachweis, bei diesen 70 Fällen der einzige Hinweis auf eine eventuell nicht-erkannte low-grade Infektion.

In dieser Arbeit konnte eine signifikant kürzere Standzeit der septisch gewechselten Fälle gegenüber der aseptischen Vergleichsgruppe nachgewiesen werden (s. Abbildung 3.6). Dies ist unter anderem dadurch begründet, dass Infektionen die während der Indexoperation entstehen natürlich durch die Keimbesiedlung zu einer Frühlockerung führen oder ein Einwachsen eines Implantates verhindern. Hieraus resultiert ein früheres Versagen des Implantates. In der Literatur gibt es ebenfalls Daten, die diese Tatsache bestätigen. So beschrieben Portillo et al. in einer Untersuchung von 112 Patienten eine durchschnittliche Standzeit von sieben Jahren bei aseptischer Lockerung gegenüber einer Standzeit von nur zwei Jahren bei Patienten mit septischer Lockerung⁹⁴.

Dahingehend ist zu überlegen, ob die Standzeit nicht auch als ein Unterkriterium für die Diagnose eines Infektes herangezogen werden sollte. Zumindest erscheint sie als eine ebenso relevante Information wie die Anzahl vorangegangener Revisionsoperationen, welche ebenfalls einen relevanten Risikofaktor für die PPI dargestellt⁶⁵.

Interessanterweise zeigten neben den septisch gewechselten Fällen auch die in dieser Arbeit zusätzlich identifizierten PPI, also präoperativ nicht erkannte Infektionen, eine signifikant kürzere Standzeit als die aseptische Vergleichsgruppe. Dies ist zumindest ein Hinweis darauf, dass ein relevanter Anteil unerkannter low-grade Infektionen in dieser Gruppe enthalten sind.

Bei unklarer Zuordnung von septischer bzw. aseptischer Revisionsursache wie im Falle der hier diskutierten diskrepanten Fälle kann die Prothesenstandzeit indirekt Hinweise liefern. Demgegenüber war die Standzeit der diskrepanten Fälle etwas höher als die der septisch gewechselten Gruppe, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war. Dies lässt sich möglicherweise dadurch erklären, dass frühe Infektionen in der Regel mit typischen

Beschwerden einhergehen, während schwer zu identifizierende low-grade Infektionen verzögert auftreten.

Die Zuordnung dieser diskrepanten Fälle als aseptisch oder septisch bleibt aufgrund der oben erläuterten Problematik von der Wahl der Definition abhängig. Ein prospektives Follow-up dieser Patienten, ähnlich wie von Fernandez-Sampedro et al. vorgenommen, könnte die in dieser Arbeit vorgenommene Reevaluation stützen oder entkräften⁵⁵.

4.2.6 Keimspektrum

Unter den 187 septisch gewechselten Fällen waren KNS (36,0%) die mit Abstand häufigste Gruppe. Trampuz et al. bezifferten in einer Übersichtsarbeit den Anteil der KNS je nach Studie auf 30 - 43%, was sehr gut mit der vorliegenden Arbeit übereinstimmt²³. Dabei werden KNS üblicherweise ohne weitere Differenzierung zusammengefasst. In den wenigen Arbeiten, die dies vornehmen, findet sich analog zu den hier erzielten Ergebnissen Staph. epidermidis als Abstand häufigster Keim, gefolgt von Staph. capitis^{33,55}.

Als zweithäufigster Keim wurde in der vorliegenden Arbeit Staph. aureus in 21,9% der Fälle isoliert, wobei in 20,1% der Fälle ein Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus (MSSA), in den verbleibenden 1,8% der Fälle ein MRSA vorlag. Mit diesen Ergebnissen sehr gut vereinbar geben Trampuz et al. einen Anteil von 12 - 23% an²³. Ein ähnliches Verhältnis von MSSA zu MRSA (ca. 10:1) ist ebenfalls mehrfach vorbeschrieben^{33,95}.

Als dritthäufigstes Ergebnis liegt eine gemischte Flora vor, wobei der in dieser Arbeit ermittelte Anteil (19,2%) etwas höher liegt als in der Übersichtsarbeit angegeben (10-11%)²³. Andere Autoren wie beispielsweise Claassen et al. beschreiben hingegen vergleichbar hohe Anteile $(17,2\%)^{96}$.

Die Anteile der Streptokokken (hier 8,7%, Trampuz et al. 9-10%) und gram-negative Bacili (hier 7%, Trampuz et al. 3-6%) stimmen gut mit den Angaben der Übersichtsarbeit überein²³. Der Anteil der Anaerobier liegt mit 7,1% etwas höher als in der zitierten Vergleichsarbeit von Trampuz et al. (2-4%). Shah et al. geben in ihrer Übersichtsarbeit hingegen einen Anteil der Anaerobier von 3-6% an, was mit unseren Ergebnissen in etwa vereinbar ist⁹⁷. Ein etwas niedrigerer Anteil in unserer Arbeit gegenüber großen Übersichtsarbeiten könnte darin begründet sein, dass möglicherweise nicht alle zugrundeliegenden Studien einen ausreichenden Bebrütungszeitraum berücksichtigt haben. So sind Proprionibakterien aufgrund ihres langsamen Wachstums schwer anzuzüchten und es besteht damit die Gefahr, dass die Kultur ohne Langzeitbebrütung als steril fehlinterpretiert wird⁶⁶. Eine weitere mögliche Ursache liegt darin begründet, dass Proprionibakterien low-grade-Infektionen verursachen, die aufgrund ihrer

schwierigen Identifikation als PPI vor allem an großen universitären Zentren wie beispielsweise der Charité Berlin abgeklärt und behandelt werden²⁴.

Insgesamt 28 aseptisch gewechselte Fällen wurden aufgrund eines zwei- oder mehrfachen Keimnachweises durch die AAOS- und Zimmerli-Klassifikation postoperativ als PPI gewertet. In lediglich vier dieser Fälle wurden hoch-virulente Erreger angezüchtet (Staph. aureus: drei Fälle = 7,1%, E. coli: ein Fall = 3,5%, s. Tab. 3.11)^{24,98}.

Alle anderen nachgewiesenen Keime dieser präoperativ unerkannten PPI zählen zu den niedrigvirulenten Keimen (KNS 60,5%, P. acnes 10,7%, Gmella morbillorum 3,5%, s. Tabelle 3.11)^{98,99}. Die in zwölf Fällen durchgeführte präoperative Punktion blieb in zehn Fällen steril. In den verbleibenden zwei Fällen wurden Staph. haemolyticus bzw. Staph. epidermidis angezüchtet. Das CRP war in beiden Fällen negativ, es bestanden keine klinischen Hinweise auf Infektion. Bei negativem histopathologischen Befund werten wir den Fall mit Nachweis von Staph. epidermidis am ehesten als Kontamination, aufgrund der intraoperativen Bestätigung des Punktionsergebnisses erfüllt er dennoch die Kriterien der AAOS- und Zimmerli-Klassifikation für eine PPI. Der in der Punktion angezüchtete Staph. haemolyticus wurde ebenfalls in einer intraoperativen Probe nachgewiesen und durch eine positive Histopathologie bestätigt, sodass hier am ehesten von einer low-grade-Infektion auszugehen ist.

Wie bereits oben erläutert, führen besonders die Infektion mit niedrig-virulenten Keimen zu protahiertem Verlauf und riskieren nicht als solche erkannt zu werden⁴⁵.

4.2.7 Diagnostische Wertigkeit des präoperativen C-reaktiven Proteins

In dieser Arbeit wurde unter Verwendung der AAOS- bzw. Zimmerli-Klassifikation eine Sensitivität für das präoperative CRP von 79,2 % bzw. 63,1 % und eine Spezifität von 79,7 % bzw. 80,6 % berechnet (cut-off = 1mg/dl). Die Sensitivität unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation liegt deutlich unter der der AAOS-Klassifikation, da 54 Fälle allein aufgrund einer positiven Histopathologie bei negativem CRP als PPI identifiziert wurden (s. Tabelle 3.14).

Die Werte beider Referenzklassifikationen sind jedoch niedriger als von den meisten Autoren angegeben: Spangehl et al. berechneten eine Sensitivität und Spezifität von 96% und 92%, Elgeidi et al. von 100% und 86,2%, Miyamae et al. von 90% und 85%^{26,27,29}. Einzelne Studien beschreiben jedoch deutlich niedrige Werte, die vergleichbar sind mit den in dieser Arbeit erzielten. So errechneten beispielsweise Fink et al. eine Sensitivität bzw. Spezifität von 64% bzw. 75% und Baré et al. von 60% bzw. 63%^{35,100}. Zeller et al. konnten bei PPI durch *P. acnes* in

nur einem Drittel der Fälle ein erhöhtes CRP nachweisen⁶⁶. In der Arbeit von Piper et al. war das CRP sogar nur in 29% der Fälle mit Sonikationsnachweis von *P. acnes* erhöht¹⁰¹.

Diese Arbeiten wie auch die vorliegende deuten darauf hin, dass vor allem für die Identifikation von low-grade Infektionen das CRP ein unsensitiver und unspezifischer Marker ist.

4.3 Problematik der präoperativen Infektidentifikation

In dieser Arbeit sind 27 der 187 septisch operierten Patienten erst intraoperativ als solche identifiziert worden. Gründe hierfür waren das Vorhandensein von Eiter, ein positiver Schnellschnitt oder die makroskopische Beurteilung des Operateurs. Unter Berücksichtigung der intraoperativ entnommenen Proben wurden außerdem 37 (AAOS) bzw. 107 (Zimmerli) zusätzliche Fälle mit einer PPI erst postoperativ identifiziert. Diese wurden unter einer aseptischen Arbeitsdiagnose gewechselt (s. Kap. 3.4). Dies ergibt eine präoperative Fehldiagnose von 4,3% bzw 12,5% und damit eine prinzipiell unzureichende Therapie. Die korrekte präoperative Diagnosestellung ist jedoch für eine korrekte Therapie von entscheidender Bedeutung.

Bei Verdacht auf eine PPI wird idealerweise durch die Durchführung einer Hüftpunktion oder einer mini-open Biopsie ein präoperativer Keimnachweis angestrebt. In dieser Arbeit erzielte die präoperative Punktion jedoch nur eine Sensitivität von 66,7 %, die der mini-open Biopsie lag allerdings bei 82,1%. Diese Werte stimmen mit denen in der Literatur überein^{25,33,35,102}. Dennoch kann besonders der Nachweis niedrigvirulenter Erreger schwierig sein, da diese sich weniger frei in der Gelenkflüssigkeit bewegen sondern unter einem Biofilm an der Prothese. Ebenfalls kann bei positivem Keimnachweis eine Kontamination nicht ausgeschlossen werden. Ergänzende Methoden zur präoperativen PPI-Identifikation sind daher erforderlich. Ein zunehmend angewandtes Verfahren stellt hierbei die synoviale Leukozytenzahl dar, für die eine Sensitivität von 84 bis 91% sowie eine Spezifität von 91 bis 100% beschrieben ist 103-106. Auch der Anteil segmentkerniger Granulozyten in der Synovia mit einer Sensitivität von 81 bis 96% und einer Spezifität von 69 bis 90% ist eine vielversprechende Methode 103-106. Weiterhin ist die Anwendung von Teststreifen für Leukozytenesterase ein schnelles und kosteneffektives Verfahren, für welches Sensitivitäten bzw. Spezifitäten von 81 - 100% bzw. 89 - 100% beschrieben sind¹⁰⁷⁻¹¹⁰. Parvizi et al. publizierten eine Studie zur Bestimmung des synovialen CRP, für welches Sensitivität und Spezifität bei 85% bzw. 95% lagen¹¹¹. Eine neue Methode stellt außerdem die Bestimmung des synovialen alpha-Defensins dar, für welche erste Studien Sensitivitäten und Spezifitäten von bis zu 100% dokumentieren¹¹². Auch kann ein mikrobiologischer Keimnachweis neben der konventionellen Erregeranzucht durch PCR oder FISH ergänzt werden^{25,82,113,114}.

Neben Untersuchungen der Synovialflüssigkeit werden auch neue serologische Parameter eruiert. Elgeidi et al. konnten eine hohe diagnostische Wertigkeit für IL-6 aufzeigen (*Sensitivität* 100%, *Spezifität* 91%)²⁷. Glehr et al. beschrieben eine hohe Sensitivität (80%) von Procalcitonin bei niedriger Sensitivität (37%)³⁴.

Die Genauigkeit intraoperativer Proben zum Keimnachweis kann durch die Sonikation der ausgebauten Prothesen oder Prothesenteile verbessert werden 45 . Während die herkömmliche Mikrobiologie Bakterien aus Gewebe anzüchtet, untersucht die Sonikation die Prothese, den eigentlichen Ort der Infektion, durch ein Lösen der Mikroorganismen aus dem Biofilm und evaluiert damit den Gewebebestandteil mit der potentiell höchsten bakteriellen Konzentration. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Sonikation auch bei frustraner Gewebskultur einen Erregernachweis ermöglicht, es werden Sensitivität von 79-91% und Sepzifitäten von 81-99% beschrieben 45,55,115 .

4.4 Limitationen der Arbeit

Diese Arbeit hat mehrere Limitationen.

Erstens stehen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nur Daten zur Verfügung, die im Rahmen der klinischen Patientenversorgung erhoben und auch dokumentiert wurden. Auswirkungen hatte dies in der vorliegenden Arbeit konkret für die handschriftliche Dokumentation der BSG, die in einem Großteil der Fälle nicht zur Verfügung stand und daher als Teilkriterium nicht ausgewertet werden konnte. Weiterhin war das Vorgehen über einen Erfassungszeitraum von sechs Jahren bei unterschiedlichen Personal nicht standardisiert. Ein prospektives Studiendesign mit einheitlichem Algorithmus hätte gegenüber der retrospektiven Erhebung daher Vorteile gehabt.

Ebenfalls nicht standardisiert war die Zahl mikrobiologischer Proben, die pro Revisionsoperation in das mikrobiologische Labor gesendet wurden. Dies waren als hausinterner Standard mindestens drei, zumeist mehr. In Einzelfällen wurden lediglich zwei Proben eingesendet. Jedoch hängt die Erfolgsrate der mikrobiologischen Kultur von der Anzahl der entnommenen Proben ab. Eine einheitliche, möglichst höhere Anzahl (mindestens fünf) hätte möglicherweise zu mehr Keimnachweisen geführt.

Schließlich konnte die hohe Fallzahl nur durch einen langen Erfassungszeitraum generiert werden. Während der sechs Erfassungsjahre und der sich anschließenden Auswertung haben sich neue diagnostische Methoden zunehmend etabliert und Einzug in internationale Klassifikationen

gefunden. Es gibt daher eine Diskrepanz zwischen dem geforderten Standard der aktuellen Klassifikationen und dem praktizierten Standard zum Zeitpunkt der Patientenversorgung dieses Kollektivs. Speziell wurden die zwei Teilkriterien "synoviale Leukozytenzahl" und "Anteil der Segmentkernigen in der Synovia" der AAOS-Klassifikation nicht berücksichtigt (s. Kap. 4.2.2.). Weiterhin wurde in dieser Arbeit aus oben genannten Gründen die BSG nicht berücksichtigt, deren Erhöhung in den AAOS-Kriterien in Kombination mit erhöhtem CRP als Teilkriterium genannt ist. Unter strenger Berücksichtigung des Teilkriteriums BSG hätte daher eine große Zahl von Fällen ausgeschlossen werden müssen. Um die Fallzahl und Aussagekraft der Studie zu erhalten, wurde daher das erste AAOS-Teilkriterium auf ein erhöhtes CRP beschränkt. Aufgrund der diagnostischen Überlegenheit des CRP gegenüber der BSG und einer hohen Korrelation beider Parameter ist anzunehmen, dass die Aussagekraft der Arbeit hierdurch nicht geschmälert wird^{26,27,31,32,116,117}.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Aus der steigenden Anzahl der Hüft-TEP-Primärimplantationen ergibt sich eine ebenfalls wachsende Zahl an Revisionsoperationen. Unter diesen ist die periprothetische Infektion die zweithäufigste mit seit Jahren zunehmendem Anteil. Gefürchtet ist die PPI vor allem aufgrund der zum Teil schwierigen Diagnose, der komplexen Therapie und der hohen Behandlungskosten. So kann eine Infektion, vor allem bei niedrigvirulenten Erregern, ohne wegweisende klinische Symptome (Fistel, lokale Rötung und Überwärmung, Fieber) oder paraklinischer Befunde (Erhöhung von CRP, BSG, Leukozyten) vorliegen. In diesen Fällen ist lediglich ein chronischer Hüftschmerz vorhanden und eine Abgrenzung von der aseptischen Lockerung somit äußerst schwierig. Die korrekte Diagnose und resultierende Therapie der zugrunde liegenden Schmerzursache ist jedoch entscheidend für eine erfolgreiche Therapie des Patienten.

Problematisch ist neben der Abgrenzung der low-grade-Infektion gegenüber der aseptischen Lockerung auch die unzureichende präoperative Diagnostik. Erschwert wird dies zusätzlich durch das Vorhandensein verschiedener Infektklassifikationen mit teilweise diskrepanten Kriterien. Intraoperative Proben für Mikrobiologie und Histopathologie haben aufgrund ihrer hohen diagnostischen Wertigkeit daher eine Schlüsselrolle für die postoperative Bestätigung oder Revision der präoperativen Arbeitsdiagnose.

In der vorliegenden Arbeit wurden alle Hüft-TEP-Revisionsoperationen der Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, die im Zeitraum Januar 2006 – Dezember 2012 durchgeführt wurden, retrospektiv aufgearbeitet. In einem ersten Schritt wurde dabei eine Analyse der Revisionsursachen erstellt. Anschließend wurden alle Fälle unter Berücksichtigung der intraoperativen Proben für Mikrobiologie und Histopathologie nach den Kriterien zweier internationaler Referenzklassifikationen (AAOS- und Zimmerli-Klassifikation) reevaluiert und erneut in septische und aseptische Fälle eingeteilt. Die diagnostische Wertigkeit der intraoperativen Proben wurde berechnet.

Es wurden 1064 konsekutive Fälle für die Analyse der Revisionsursachen eingeschlossen. Die häufigste Revisionsursache war die aseptische Lockerung (n=600, 56%), gefolgt von der periprothetischen Infektion (n=187, 17%) und der Luxation (n=105, 10%). In 858 dieser Fälle waren Ergebnisse intraoperativer Proben für eine Reevaluation verfügbar. Bei Anwendung der

AAOS- bzw. Zimmerli-Klassifikation wurden 37 (5,5%) bzw. 107 (15,9%) der aseptisch gewechselten Fälle als PPI identifiziert. Demgegenüber wurden 33 (17,6%) bzw. 21 (1,1%) der septisch gewechselten Fälle als aseptisch gewertet. Für die intraoperativen Proben zum mikrobiologischen Nachweis wurden unter Anwendung der AAOS- bzw. Zimmerli-Klassifikation eine Sensitivität von 67,5% bzw. 47,3% und eine Spezifität von jeweils 100% errechnet. Die Sensitivität der intraoperativen histopathologischen Analyse lag bei 81,3% bzw. 87,1%, die Spezifität bei 87,6% bzw. 100%.

Die Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass ein relevanter Anteil septischer Lockerungen nicht als solcher erkannt und folglich fehltherapiert wird. Die konsequente Entnahme und Berücksichtigung intraoperativer Proben ist daher für eine postoperative Therapieanpassung bei nichterkannter low-grade Infektion entscheidend. Demgegenüber unterstreicht die hohe Zahl der erst postoperativ identifizierten PPI die Insuffizienz der präoperativen Diagnostik. Weiterhin zeigen die Ergebnisse anschaulich, dass diskrepante Kriterien zur Infektdefinition direkte Auswirkungen auf die korrekte Diagnose des jeweiligen Patienten sowie auch auf die Wertigkeit der diagnostischen Parameter haben. Die Verbesserung der präoperativen Identifikation von periprothetischen Infektionen sowie die Vereinheitlichung der Klassifikationen erscheinen daher von klarer Notwendigkeit in der Revisionsendoprothetik.

6. Literaturverzeichnis

- 1. Gandhi R, Davey JR, Mahomed N. Patient expectations predict greater pain relief with joint arthroplasty. The Journal of arthroplasty 2009;24:716-21.
- 2. Nunley RM, Ruh EL, Zhang Q, Della Valle CJ, Engh CA, Berend ME, Parvizi J, Clohisy JC, Barrack RL. Do patients return to work after hip arthroplasty surgery. The Journal of arthroplasty 2011;26:92-8 e1-3.
- 3. Rasanen P, Paavolainen P, Sintonen H, Koivisto AM, Blom M, Ryynanen OP, Roine RP. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs. Acta orthopaedica 2007;78:108-15.
- 4. Fitzpatrick R, Shortall E, Sculpher M, Murray D, Morris R, Lodge M, Dawson J, Carr A, Britton A, Briggs A. Primary total hip replacement surgery: a systematic review of outcomes and modelling of cost-effectiveness associated with different prostheses. Health Technol Assess 1998;2:1-64.
- 5. Berstock JR, Beswick AD, Lenguerrand E, Whitehouse MR, Blom AW. Mortality after total hip replacement surgery: A systematic review. Bone Joint Res 2014;3:175-82.
- 6. Garellick GR, C.; Kärrholm J.; Rolfson, O. Swedish Hip Arthroplasty Register Annual Report 2013. Swedish Hip Arthroplasty Register 2013.
- 7. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gemeinsam getragen von RKI und DESTATIS, "Die 50 häufigsten Operationen der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Rang, Anzahl, Anteil in Prozent). Diese Tabelle bezieht sich auf: Jahr: 2014, Geschlecht: Beide Geschlechter.", 2016. [Online]. Verfügbar unter: <a href="http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=5924_2416&nummer=666&p_sprache=D&p_indsp=9999999&p_aid=20010613_. [Abegrufen im August 2016].
- 8. OECD, "Health at a Glance: Europe 2014", OECD Publishing, 2014. [Online]. Verfügbar unter: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance_eur-2014-en.
- 9. Holzwarth U, Cotogno G, "Total hip arthroplasty: State of the art, prospects and challenges", Publications Office of the European Union, 2012. [Online]. Verfügbar unter: bhttps://ec.europa.eu/jrc/en/publication/eurscientific-and-technical-research-reports/total-hip-arthroplasty-state-art-prospects-and-challenges.
- 10. Merx H, Dreinhofer KE, Gunther KP. [Socioeconomic relevance of osteoarthritis in Germany]. Z Orthop Unfall 2007;145:421-9.
- 11. Kurtz S, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. The Journal of bone and joint surgery American volume 2005;87:1487-97.
- 12. Labek G, Thaler M, Janda W, Agreiter M, Stockl B. Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. The Journal of bone and joint surgery British volume 2011;93:293-7.
- 13. Deutschland E. Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) Statusbericht 2014. EPRDde 2014.
- 14. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. The Journal of arthroplasty 2012;27:61-5 e1.
- 15. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. The Journal of bone and joint surgery American volume 2009;91:128-33.
- 16. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. The New England journal of medicine 2004;351:1645-54.
- 17. Donlan R. Biofilms: Microbial Life on Surfaces. Emerging Infectious Diseases 2002;8(9):881-90.
- 18. Banke IJ, von Eisenhart-Rothe R, Muhlhofer HM. Epidemiology and prevention of prosthetic joint infection. Der Orthopade 2015;44:928, 30-3.
- 19. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov 2003;2:114-22.

- 20. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002;15:167-93.
- 21. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. Annual review of microbiology 2001;55:165-99.
- 22. Donlan, RM. "Staphylococcus aureus biofilm on an indwelling catheter", Wikipedia picture, 2006. [Online]. Verfügbar unter: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Staphylococcus_aureus_biofilm_01.jpg. [Abgerufen im August 2016].
- 23. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss medical weekly 2005:135:243-51.
- 24. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. Clin Microbiol Rev 2014;27:302-45.
- 25. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. The International journal of artificial organs 2012;35:923-34.
- 26. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. The Journal of bone and joint surgery American volume 1999;81:672-83.
- 27. Elgeidi A, Elganainy AE, Abou Elkhier N, Rakha S. Interleukin-6 and other inflammatory markers in diagnosis of periprosthetic joint infection. International orthopaedics 2014;38:2591-5.
- 28. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, Krettek C, Mommsen P. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. The bone & joint journal 2015;97-B:173-6.
- 29. Miyamae Y, Inaba Y, Kobayashi N, Choe H, Yukizawa Y, Ike H, Saito T. Different diagnostic properties of Creactive protein, real-time PCR, and histopathology of frozen and permanent sections in diagnosis of periprosthetic joint infection. Acta orthopaedica 2013;84:524-9.
- 30. Yi PH, Cross MB, Moric M, Sporer SM, Berger RA, Della Valle CJ. The 2013 Frank Stinchfield Award: Diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research 2014:472:424-9.
- 31. Costa CR, Johnson AJ, Naziri Q, Maralunda GA, Delanois RE, Mont MA. Efficacy of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in determining periprosthetic hip infections. American journal of orthopedics 2012;41:160-5.
- 32. Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, Mandrekar JN, Karau MJ, Steckelberg JM, Berbari EF, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Huddleston PM, Dekutoski MB, Yaszemski M, Currier B, Patel R. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. PloS one 2010;5:e9358.
- 33. Muller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. Journal of orthopaedic surgery and research 2008;3:31.
- 34. Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, Bernhardt GA, Zacherl M, Avian A, Windhager R, Leithner A. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties. Clinical orthopaedics and related research 2013;471:2621-8.
- 35. Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schafer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. Clinical orthopaedics and related research 2013;471:956-64.
- 36. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T. Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. The Journal of bone and joint surgery British volume 2008;90:140-4.
- 37. Pakos EE, Trikalinos TA, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. Prosthesis infection: diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies--a meta-analysis. Radiology 2007;242:101-8.
- 38. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, Rothman RH, Gluckman SJ, Maslack MM, Booth RE. Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. The Journal of arthroplasty 1991;6:237-44.
- 39. Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schaefer WM, Niethard F, Buell U. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning. The Journal of bone and joint surgery British volume 2005;87:465-70.

- 40. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. The Journal of arthroplasty 2006;21:221-6.
- 41. Corona P, Gil E, Guerra E, Soldado F, Amat C, Flores X, Pigrau C. Percutaneous interface biopsy in dry-aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. International orthopaedics 2012;36:1281-6.
- 42. Gallo J, Kolar M, Dendis M, Loveckova Y, Sauer P, Zapletalova J, Koukalova D. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. New Microbiol 2008;31:97-104.
- 43. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. Clinical orthopaedics and related research 2013;471:3196-203.
- 44. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martin-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. Journal of clinical microbiology 2008;46:488-92.
- 45. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. The New England journal of medicine 2007;357:654-63.
- 46. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. International orthopaedics 2013;37:931-6.
- 47. Portillo ME, Salvado M, Trampuz A, Plasencia V, Rodriguez-Villasante M, Sorli L, Puig L, Horcajada J. P. Sonication versus vortexing of implants for diagnosis of prosthetic joint infection. Journal of clinical microbiology 2013;51:591-4.
- 48. Tohtz SW, Muller M, Morawietz L, Winkler T, Perka C. Validity of frozen sections for analysis of periprosthetic loosening membranes. Clinical orthopaedics and related research 2010;468:762-8.
- 49. Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, Crook D, Smith PM. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. The Journal of bone and joint surgery British volume 1995;77:28-33.
- 50. Nunez LV, Buttaro MA, Morandi A, Pusso R, Piccaluga F. Frozen sections of samples taken intraoperatively for diagnosis of infection in revision hip surgery. Acta orthopaedica 2007;78:226-30.
- 51. Bori G, Munoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, Garcia E, Riba J, Mensa J, Soriano A. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc 2011;24:579-84.
- 52. Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. The Journal of bone and joint surgery American volume 1996;78:1553-8.
- 53. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. Histopathology 2009;54:847-53.
- 54. Del Arco A, Bertrand ML. The diagnosis of periprosthetic infection. Open Orthop J 2013;7:178-83.
- 55. Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Farinas-Alvarez C, Sumillera M, Perez-Carro L, Fakkas-Fernandez M, Gomez-Roman J, Martinez-Martinez L, Farinas MC. Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. BMC Infect Dis 2015;15:232.
- 56. Gundtoff PH, Overgaard S, Schonheyder HC, Moller JK, Kjaersgaard-Andersen P, Pedersen AB. The "true" incidence of surgically treated deep prosthetic joint infection after 32,896 primary total hip arthroplasties: a prospective cohort study. Acta orthopaedica 2015;86:326-34.
- 57. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, "OPS Version 2012", 2011. [Online]. Verfügbar unter: http://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2012/block-5-78...5-86.htm [Abgerufen im August 2012.].
- 58. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. The bone & joint journal 2013;95-B:1450-2.
- 59. Perka C, Thiele K, Matziolis G, Gehrke T. AE-Manual der Endoprothetik Hüfte und Hüftrevision, Berlin: Springer, 2012, .373-400.

- 60. Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, 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, Konig A, Strobel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Ruther W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. Journal of clinical pathology 2006;59:591-7.
- 61. National Joint Registry of E. National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man 12th Annual Report 2015. National Joint Replacement Registry 2015.
- 62. Association NZO. The New Zealand Joint Registry Fifteen Year Report January 1999To December 2013. The New Zealand Joint Registry 2014.
- 63. Register DH. Dansk Hoftealloplastik Register Årsrapport 2011. dhrdk 2011.
- 64. Katz JN, Wright EA, Wright J, Corbett KL, Malchau H, Baron JA, Losina E. Choice of hospital for revision total hip replacement. The Journal of bone and joint surgery American volume 2010;92:2829-34.
- 65. Jafari SM, Coyle C, Mortazavi SM, Sharkey PF, Parvizi J. Revision hip arthroplasty: infection is the most common cause of failure. Clinical orthopaedics and related research 2010;468:2046-51.
- 66. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. J Infect 2007;55:119-24.
- 67. Ince A, Rupp J, Frommelt L, Katzer A, Gille J, Lohr JF. Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens in patients with low-grade infection? Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2004;39:1599-603.
- 68. Moojen DJ, van Hellemondt G, Vogely HC, Burger BJ, Walenkamp GH, Tulp NJ, Schreurs BW, de Meulemeester FR, Schot CS, van de Pol I, Fujishiro T, Schouls LM, Bauer TW, Dhert WJ. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. Acta orthopaedica 2010;81:667-73.
- 69. Masonis JL, Bourne RB. Surgical approach, abductor function, and total hip arthroplasty dislocation. Clinical orthopaedics and related research 2002:46-53.
- 70. Sierra RJ, Raposo JM, Trousdale RT, Cabanela ME. Dislocation of primary THA done through a posterolateral approach in the elderly. Clinical orthopaedics and related research 2005;441:262-7.
- 71. Petis S, Howard JL, Lanting BL, Vasarhelyi EM. Surgical approach in primary total hip arthroplasty: anatomy, technique and clinical outcomes. Can J Surg 2015;58:128-39.
- 72. Sariali E, Leonard P, Mamoudy P. Dislocation after total hip arthroplasty using Hueter anterior approach. The Journal of arthroplasty 2008;23:266-72.
- 73. Association AO. Hip And Knee Arthroplasty Annual Report 2015. National Joint Replacement Registry 2015.
- 74. Sadoghi P, Liebensteiner M, Agreiter M, Leithner A, Bohler N, Labek G. Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers. The Journal of arthroplasty 2013;28:1329-32.
- 75. Bricteux S, Beguin L, Fessy MH. [Iliopsoas impingement in 12 patients with a total hip arthroplasty]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2001;87:820-5.
- 76. Board TN, Karva A, Board RE, Gambhir AK, Porter ML. The prophylaxis and treatment of heterotopic ossification following lower limb arthroplasty. The Journal of bone and joint surgery British volume 2007;89:434-40.
- 77. Morohashi I, Homma Y, Kanda A, Yamamoto Y, Obata H, Mogami A, Obayashi O, Kaneko K. Iliopsoas impingement after revision total hip arthroplasty treated with iliopsoas muscle transection. Ann Med Surg (Lond) 2016;7:30-3.
- 78. Amar E, Sharfman ZT, Rath E. Heterotopic ossification after hip arthroscopy. J Hip Preserv Surg 2015;2:355-63.
- 79. Shanmugasundaram S, Ricciardi BF, Briggs TW, Sussmann PS, Bostrom MP. Evaluation and Management of Periprosthetic Joint Infection-an International, Multicenter Study. HSS J 2014;10:36-44.
- 80. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. Journal of clinical microbiology 1998;36:2932-9.

- 81. Lange J, Pedersen AB, Troelsen A, Soballe K. Do hip prosthesis related infection codes in administrative discharge registers correctly classify periprosthetic hip joint infection? Hip international: the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy 2015;25:568-73.
- 82. Portillo ME, Salvado M, Sorli L, Alier A, Martinez S, Trampuz A, Gomez J, Puig L, Horcajada JP. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. J Infect 2012;65:541-8.
- 83. Mikhael MM, Hanssen AD, Sierra RJ. Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases. The Journal of bone and joint surgery American volume 2009;91:443-6.
- 84. Molvik H, Hanna SA, de Roeck NJ. Failed metal-on-metal total hip arthroplasty presenting as painful groin mass with associated weight loss and night sweats. American journal of orthopedics 2010;39:E46-9.
- 85. Rienmuller A, Borens O. Propionibacterium prosthetic joint infection: experience from a retrospective database analysis. European journal of orthopaedic surgery & traumatology: orthopedie traumatologie 2016.
- 86. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. The Journal of bone and joint surgery American volume 2007;89:1409-16.
- 87. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO, Mandrekar JN, Osmon DR, Lough LE, Pritt BS, Steckelberg JM, Patel R. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. Journal of clinical microbiology 2013;51:2280-7.
- 88. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2000;120:570-4.
- 89. Munoz-Mahamud E, Bori G, Garcia S, Ramirez J, Riba J, Soriano A. Usefulness of histology for predicting infection at the time of hip revision for the treatment of Vancouver B2 periprosthetic fractures. The Journal of arthroplasty 2013;28:1247-50.
- 90. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2013;56:e1-e25.
- 91. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. Journal of clinical pathology 1999;52:118-23.
- 92. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. The Journal of bone and joint surgery American volume 1995;77:1807-13.
- 93. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research 2002:230-8.
- 94. Portillo ME, Salvado M, Alier A, Sorli L, Martinez S, Horcajada JP, Puig L. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. Clinical orthopaedics and related research 2013;471:3672-8.
- 95. Tsaras G, Osmon DR, Mabry T, Lahr B, St Sauveur J, Yawn B, Kurland R, Berbari EF. Incidence, secular trends, and outcomes of prosthetic joint infection: a population-based study, olmsted county, Minnesota, 1969-2007. Infect Control Hosp Epidemiol 2012;33:1207-12.
- 96. Claassen L, Plaass C, Daniilidis K, Calliess T, von Lewinski G. Two-stage revision total knee arthroplasty in cases of periprosthetic joint infection: an analysis of 50 cases. Open Orthop J 2015;9:49-56.
- 97. Shah NB, Tande AJ, Patel R, Berbari EF. Anaerobic prosthetic joint infection. Anaerobe 2015;36:1-8.
- 98. Hozack WJ, Parvizi J. New definition for periprosthetic joint infection. The Journal of arthroplasty 2011;26:1135.
- 99. Bennett J, Dolin, R. Viridans streptococci, Nutritionally Variant Streptococci, Group C and G Streptococci and Other Related Organisms. Principles and Practice of Infectious Diseases, Volume 1 2011; Volume 1:1.
- 100. Bare J, MacDonald SJ, Bourne RB. Preoperative evaluations in revision total knee arthroplasty. Clinical orthopaedics and related research 2006;446:40-4.
- 101. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Fernandez Sampedro M, Patel R. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. Journal of clinical microbiology 2009;47:1878-84.

- 102. Malhotra R, Morgan DA. Role of core biopsy in diagnosing infection before revision hip arthroplasty. The Journal of arthroplasty 2004;19:78-87.
- 103. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. The bone & joint journal 2013;95-B:554-7.
- 104. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, Della Valle CJ. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. Clinical orthopaedics and related research 2011;469:34-40.
- 105. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. The Journal of bone and joint surgery American volume 2012;94:594-600.
- 106. Yi PH, Cross MB, Moric M, Levine BR, Sporer SM, Paprosky WG, Jacobs JJ, Della Valle CJ. Do serologic and synovial tests help diagnose infection in revision hip arthroplasty with metal-on-metal bearings or corrosion? Clinical orthopaedics and related research 2015;473:498-505.
- 107. Colvin OC, Kransdorf MJ, Roberts CC, Chivers FS, Lorans R, Beauchamp CP, Schwartz AJ. Leukocyte esterase analysis in the diagnosis of joint infection: can we make a diagnosis using a simple urine dipstick? Skeletal radiology 2015;44:673-7.
- 108. Günther D KT, Omar M, Kendoff D, Krettek C, Gehrke T, Haasper C. Ausschluss von periprothetischen Infektionen mit Hilfe eines Leukozyten-Esterase-Teststreifens. Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2014) Berlin, 28-31102014 Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2014 DocWI59-880 2014.
- 109. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. The Journal of arthroplasty 2012;27:8-11.
- 110. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. The Journal of bone and joint surgery American volume 2011;93:2242-8.
- 111. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. The Journal of arthroplasty 2012;27:12-6.
- 112. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE, Jr. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms. Clinical orthopaedics and related research 2015;473:2229-35.
- 113. Wang KY, Zeng YL, Yang XY, Li WB, Lan XP. Utility of aptamer-fluorescence in situ hybridization for rapid detection of Pseudomonas aeruginosa. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:273-8.
- 114. Malic S, Hill KE, Hayes A, Percival SL, Thomas DW, Williams DW. Detection and identification of specific bacteria in wound biofilms using peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization (PNA FISH). Microbiology 2009;155:2603-11.
- 115. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, Hanna D, Ramage G. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. The Journal of bone and joint surgery British volume 1998;80:568-72.
- 116. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. The Journal of bone and joint surgery American volume 2010;92:2102-9.
- 117. Walsh L DP, McConkey B. Relationshipbetweenerythrocytesedimentationrate andserum C-reactiveproteininrheumatoidarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 1979.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Revisionsursachen von Hüft-TEP in Deutschland.		
Abbildung 1.2	Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Staphaureus-Biofilms auf einem Dauerkatheter ²²		
Abbildung 2.1	Diagnostischer Algorithmus zur Therapieentscheidung septischer Wechsel bzw. Abklären anderer Ursachen		
Abbildung 2.2	Periprothetische Membran Typ I.		
Abbildung 2.3	Periprothetische Membran Typ II.		
Abbildung 2.4	Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativ entnommenen Proben für die mikrobiologische Kultur.		
Abbildung 3.1	Einschluss von Fällen für die Analyse von Revisionsursachen (n=1064) und infektiösen Fragestellungen (n=858).		
Abbildung 3.2	Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektivs (1064 Patienten).		
Abbildung 3.3	Schematische Übersicht der septischen und aseptischen Gruppen vor und nach Reevaluation der Revisionsursachen.		
Abbildung 3.4	Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektivs (n=1064) unter Berücksichtigung der durch die Reevaluation nach AAOS-Kriterien ermittelten Fälle mit einer PPI.		
Abbildung 3.5	Revisionsursachen des gesamten Patientenkollektivs (n=1064) unter Berücksichtigung der durch die Reevaluation nach Zimmerli-Kriterien ermittelten Fälle mit einer PPI.		
Abbildung 3.6	Standzeitenvergleich der sechs septischen Gruppen gegen die aseptische Vergleichsgruppe.		

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Diagnostische Methoden zur Identifikation von PPI und ihre Wertigkeiten.
Tabelle 2.1	Zur Fallrecherche verwendete OPS Codes Version 2012 der Kategorie 5-821 "Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Hüftgelenk".57.
Tabelle 2.2	Standardmäßig durchgeführte Untersuchungen zur Abklärung einer septischen bzw. aseptischen Genese bei Revisionseingriffen.
Tabelle 3.1	Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n = 1064).
Tabelle 3.2	Aufschlüsselung der Revisionsursachen der unter "Sonstige" gelistete Fälle (n = 25).
Tabelle 3.3	Kriterien für die Veranlassung eines septischen Wechsels aller septisch operierten Fälle.
Tabelle 3.4	Erzielte Keimnachweise der septisch gewechselten Patienten (n=187).
Tabelle 3.5	Keimspektrum der 114 septisch gewechselten Fälle, für die ein zwei- oder mehrfacher Keimnachweis gelang.
Tabelle 3.6	Altersverteilung des Patientenkollektivs zur Analyse von infektiösen Fragestellungen: Einschluss aller Patienten mit dokumentierten mikrobiologischen und histopathologischen Befunden (858 Patienten).
Tabelle 3.7	Anwenden der AAOS-Klassifikation auf die septisch gewechselten Fälle.
Tabelle 3.8	Erbringen eines zwei- oder mehrfachen Keimnachweises für septische Fälle entsprechend der AAOS-Klassifkation.
Tabelle 3.9	Indikationen für einen septischen Wechsel (Erstdiagnose) der Fälle, die von der AAOS-Klassifikation nicht als PPI gewertet wurden (n=33).
Tabelle 3.10	Aseptisch gewechselte Fälle, die durch die AAOS-Kriterien postoperativ als PPI identifiziert Fälle wurden (n=37).
Tabelle 3.11	Keimspektrum der 37 Fälle, die zusätzlich durch die AAOS-Klassifikation erkannt wurden.
Tabelle 3.12	Arbeitsdiagnosen der 37 aseptisch gewechselten Fälle, die postoperativ von der AAOS-Klassifikation als PPI identifiziert wurden.
Tabelle 3.13	Anwenden der Zimmerli-Klassifikation auf die septisch gewechselten Fälle.
Tabelle 3.14	Durch Zimmerli-Kriterien postoperativ als PPI identifizierte Fälle, die aseptisch gewechselt wurden (n=107).
Tabelle 3.15	Ursprüngliche Arbeitsdiagnosen der 107 aseptisch gewechselten Fälle, die postoperativ von der Zimmerli-Klassifikation als PPI identifiziert wurden.
Tabelle 3.16	Differenzierte Darstellung septisch gewechselter Fälle, die von AAOS- und Zimmerli- Klassifikation diskrepant bewertet werden.
Tabelle 3.17	Detaillierte Darstellung der 70 aseptisch gewechselten Fälle, die von der AAOS-Klassifikation als aseptisch gewertet wurden, von der Zimmerli-Klassifikation hingegen als PPI.
Tabelle 3.18	Statische Lageparameter der sechs septischen Untergruppen sowie der aseptischen Vergleichsgruppe.
Tabelle 3.19	Sensitivität, Spezifität und Korrektheit von intraoperativ entnommenen Proben zur mikrobiologischen Kultur für die Detektion von PPI.

Tabelle 3.20	Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Prober zur mikrobiologischen Kultur: Die Anzucht eines Mikroorganismus in mind. zwe unabhängigen Proben wurde als positives Ergebnis gewertet. Es wurde die AAOS-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.
Tabelle 3.21	Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Prober zur mikrobiologischen Kultur: Die einmalige Anzucht eines Mikroorganismus wurde als positives Ergebnis gewertet. Es wurde die AAOS-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.
Tabelle 3.22	Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Prober zur mikrobiologischen Kultur: Die Anzucht eines Mikroorganismus in mind. zwe unabhängigen Proben wurde als positives Ergebnis gewertet. Es wurde die Zimmerli-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.
Tabelle 3.23	Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur mikrobiologischen Kultur: Die einmalige Anzucht eines Mikroorganismus wurde als positives Ergebnis beurteilt. Es wurde die Zimmerli-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen.
Tabelle 3.24	Sensitivität, Spezifität und Korrektheit von intraoperativ entnommenen Proben zur histopathologischen Analyse für die Detektion einer PPI.
Tabelle 3.25	Ergebnisse der histopathologischen Analyse von intraoperativ entnommenen Proben unter Verwendung der AAOS-Klassifikation.
Tabelle 3.26	Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur histopathologischen Analyse, wobei die AAOS-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen wurde.
Tabelle 3.27	Ergebnisse der histopathologischen Analyse von intraoperativ entnommenen Proben unter Verwendung der Zimmerli-Klassifikation.
Tabelle 3.28	Fallzahlen zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit von intraoperativen Proben zur histopathologischen Analyse, wobei die Zimmerli-Klassifikation als Goldstandard für die Definition einer PPI angenommen wurde.
Tabelle 3.29	Diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI entsprechend der Einteilung der Fälle gemäß der Erstdiagnose während des klinischen Aufenthaltes.
Tabelle 3.30	Diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI bei Einteilung der Fälle gemäß der AAOS-Klassifikation.
Tabelle 3.31	Diagnostische Wertigkeit des präoperativen CRP zur Detektion einer PPI bei Einteilung der Fälle gemäß der Zimmerli-Klassifikation.
Tabelle 4.1	Prozentuale Anteile der häufigsten Revisionsursachen – Vergleich von Ergebnissen dieser Arbeit mit nationalen Registern.
Tabelle 4.2	Prozentuale Anteile von Gleitpaarungsverschleiß, Materialversagen, Impingement und Ossifikation an der Gesamtzahl von Revisionen – Vergleich von Ergebnissen dieser Arbeit mit nationalen Registern und internationalen Studien.
Tabelle 4.3	Beispiele unterschiedlicher Definitionen von PPI in der Literatur.
Tabelle 4.4	Vergleich der in dieser Arbeit errechneten Sensitivität und Spezifität für die mikrobiologische Kultur intraoperativer Proben mit der Literatur.
Tabelle 4.5	Vergleich der in dieser Arbeit errechneten Sensitivität und Spezifität für die histopathologische Analyse intraoperativer Proben mit der Literatur.

Eidesstattliche Erklärung

"Ich, Lisa Schmelzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Kritische Evaluation unerkannter periprothetischer Infektionen in einem Patientenkollektiv von 1064 Hüftprothesenwechseln" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe "Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum Unterschrift

Curriculum Vitae

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

Publikation und Präsentation

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Präsenta	ationen:
Dobrindt O, Schmelzer L, Müller M, Perka C	
"Infektdiagnostik in der Hüftrevisionsendo	prothetik mittels intraoperativ entnommener
Gewebeproben"	
Poster: NOUV-Symposium 2014, Norddeutscl e.V., Berlin, 2014	he Orthopäden- und Unfallchirurgenvereinigung
Lisa Schmelzer hatte folgenden Anteil an der Pr	räsentation:
Erhebung und Auswertung der Daten, welche Z darstellen. Im Anschluss erfolgte die Erstellung	Zwischenergebnisse der hier vorliegenden Arbeit des Posters.
Das Poster wurde mit dem Posterpreis des NOU	JV-Symposiums ausgezeichnet.
PrivDoz. Dr. med. Michael Müller Betreuender Hochschullehrer	Lisa Schmelzer Promovendin

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die den erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit ermöglicht haben. Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Michael Müller für die Anleitung, Beratung und Geduld bei der Betreuung dieser Arbeit. Herrn Dr. med. Oliver Dobrindt danke ich dafür, mir dieses Thema zur Bearbeitung überlassen zu haben sowie für seine Hilfe bei den ersten Schritten der Datenerhebung.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lars Morawietz aussprechen, der mir unkompliziert histopathologische Aufnahmen der einzelnen Membrantypen zur Verfügung gestellt hat.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner ehemaligen Kommilitonin Anja Garbe bedanken, welche mir mit ermutigenden Worten und hilfreichem Wissen zu statistischen Fragestellungen allzeit zur Seite stand, sowie eine späte Version dieser Arbeit sprachlich Korrektur gelesen hat.

Ich danke Herrn Dr. med. Alain Duclercq dafür, mein Interesse an der Medizin geweckt zu haben.

Mein tiefster Dank gilt meinen Eltern Katrin und Stephan Schmelzer, die mir unter Entbehrungen diesen beruflichen Werdegang ermöglicht haben, sowie meinen Geschwistern Franziska und Max Schmelzer, welche mir immer ein Rückhalt waren. Schließlich danke ich meinem Freund Justus Benad für seine ständige und unermüdliche Unterstützung.