

Aus der Klinik für spezielle orthopädische Chirurgie und Unfallchirurgie am
Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin

(Direktor: Prof. Dr. med. Heino Kienapfel)

Lehrkrankenhaus der Philipps-Universität Marburg

Ergebnisse der mikrobiologischen und histopathologischen Revisionsdiagnostik bei unklarem Endoprothesenversagen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Johannes Riemann

aus Halle (Saale)

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

18.04.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Heino Kienapfel

1. Koreferent: Prof. Dr. Roland Moll

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung und Zielsetzung	1
1.2	Die Ursachen des unklaren Endoprothesenversagens	2
1.2.1	Die aseptische Prothesenlockerung.....	3
1.2.2	Die periprothetische Infektion	3
1.2.3	Arthrofibrose und Implantat-allergische Reaktionen	5
1.3	Die Diagnostik des unklaren Endoprothesenversagens.....	6
1.3.1	Klinische Basismaßnahmen.....	6
1.3.2	Die Gelenkpunktion.....	7
1.3.3	Die mikrobiologische und histopathologische Untersuchung der periprothetischen Membran.....	8
1.3.4	Weitere diagnostische Optionen	9
1.4	Die Therapie des unklaren Endoprothesenversagens	10
1.4.1	Prothesenerhalt oder Prothesenwechsel	10
1.4.2	Antibiotikatherapie	12
1.4.3	Weitere therapeutische Optionen.....	13
1.5	Fragestellung der Arbeit.....	14
2	Patienten und Methoden	15
2.1	Studiendesign	15
2.2	Das Konzept der Revisionsdiagnostik am Auguste-Viktoria-Klinikum	15
2.3	Patientenkollektiv	16
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	16

2.3.2	Klinische Verdachtsdiagnose	16
2.3.3	Weitere Patientendaten	17
2.4	Technik der Probengewinnung	18
2.4.1	Schultergelenk	19
2.4.2	Hüftgelenk.....	19
2.4.3	Kniegelenk	20
2.5	Untersuchung der Proben	20
2.5.1	Mikrobiologie.....	20
2.5.2	Histopathologie	21
2.6	Statistik	22
3	Ergebnisse	25
3.1	Patientenkollektiv und operatives Vorgehen	25
3.2	Ersteinschätzung des unklaren Endoprothesenversagens	27
3.3	Die laborchemischen Untersuchungsergebnisse	28
3.4	Die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse	29
3.5	Die histopathologischen Untersuchungsergebnisse.....	32
3.6	Die Detektion von periprothetischen Infektionen	33
3.6.1	Validität der Mikrobiologie und Histopathologie	33
3.6.2	Einfluss einer periprothetischen Infektion auf CRP- und Leukozytenwerte	35
3.6.3	Validität des CRP- und Leukozytengrenzwertes	36
3.6.4	Effizienz und ROC-Kurve verschiedener CRP-Grenzwerte	38
3.6.5	Alter als Risikofaktor für eine periprothetische Infektion	39

3.7	Übereinstimmung Ersteinschätzung und Histopathologie	40
3.8	Klinisches Outcome und mögliche Einflussfaktoren	42
4	Diskussion	44
4.1	Das eingeschlossene Patientenkollektiv	44
4.2	Die laborchemische Untersuchung	47
4.3	Die mikrobiologische Untersuchung	50
4.4	Die histopathologische Untersuchung	53
4.5	Das Auftreten und die Detektion einer periprothetischen Infektion	54
4.6	Ersteinschätzung und klinisches Outcome	56
4.7	Limitationen der klinischen Studie	58
4.8	Schlussfolgerungen und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen	59
5	Zusammenfassung	61
6	Abstract	63
7	Literatur	VII
8	Abbildungsverzeichnis	XIX
9	Tabellenverzeichnis	XXI
10	Anhang	XXII
10.1	Gesamterregerspektrum	XXII
10.2	Verzeichnis der akademischen Lehrer	XXIII
10.3	Danksagungen	XXIV

Abkürzungsverzeichnis

AF	Arthrofibrose
AUC	Area under the curve
AVK	Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD 15	Cluster of differentiation 15
CRP	C-reaktives Protein
DTT-Erreger	Difficult-to-treat-Erreger
DRG	Diagnosis Related Groups
IL-6	Interleukin-6
KIS	Krankenhausinformationssystem
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
PCR	Polymerase chain reaction
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
PE	Polyethylen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPI	Periprothetische Infektion
PPW	Positiver prädiktiver Wert
ROC-Kurve	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
SPANO	Spacer und keine Infektpersistenz
SPECT	Single photon emission computed tomography
Staph.	Staphylokokkus
Strept.	Streptokokkus
TEP	Total-Endoprothese
TNF	Tumornekrosefaktor

1 Einleitung

1.1 Einführung und Zielsetzung

Die Fortschritte in der Entwicklung der Endoprothetik sind insgesamt ein großer Erfolg. Anhand von aktuellen Daten aus dem britischen und schwedischen Endoprothesenregister ergeben sich Überlebensraten von Hüft- und Knieendoprothesen 10 Jahre nach Primärimplantation von über 95 %. Die Infektionsrate in der Primärendoprothetik ist von 9 %, angegeben 1964 von Charnley, auf heute etwa 0,5–2,4 % gesunken [16, 49, 77, 78]. Für den Patienten bedeutet die erfolgreiche Implantation einer Endoprothese die Wiederherstellung der Mobilität und Unabhängigkeit und führt damit zu einer gesteigerten Lebensqualität. Dabei sind der endoprothetische Ersatz eines Schulter-, Hüft- oder Kniegelenkes in Deutschland inzwischen zu Routineeingriffen geworden. Dies bestätigt auch die 2014 veröffentlichte DRG-Statistik des statistischen Bundesamtes [88]. Hier belegte die Implantation einer Endoprothese am Hüftgelenk Rang 7 (etwa 210 000 Stück pro Jahr) und die Implantation einer Endoprothese am Kniegelenk Rang 26 (etwa 143 000 Stück pro Jahr) der 50 häufigsten Operationen bei stationären Patienten im Krankenhaus. In Deutschland steigen die Fallzahlen in der primären Endoprothetik bei zunehmender Lebenserwartung und zunehmenden körperlichen Aktivitätsanspruch auch im hohen Alter jährlich. Eine internationale Untersuchung hat ergeben, dass es zwischen 2005 und 2030 zu einem weltweiten Anstieg der primären Endoprothesenimplantationen um 673 % auf 3,5 Millionen kommen wird [2]. Mit steigenden Fallzahlen erhöht sich jedoch auch die Zahl an Wechsel- und Revisionseingriffen. Bei etwa 50 000 Revisionseingriffen pro Jahr kam es im Zeitraum zwischen 2003 und 2009 zu einem Anstieg der Hüft-TEP-Revisionen um 41 % und der Knie-TEP-Revisionen um sogar 117 % [10]. Dies führt zu steigenden Behandlungskosten und damit zu einer steigenden gesundheitsökonomischen Relevanz, auch wenn die Zahl der Primärimplantationen und Revisionseingriffe in den letzten Jahren annähernd konstant blieb [36, 91]. Der sorgfältigen präoperativen Diagnostik bei geplantem Revisionseingriff kommt eine enorme Bedeutung zu, da sich die Therapieabläufe je nach Revisionsursache stark unterscheiden. Vor allem die

Unterscheidung zwischen einem aseptischen und septischen Prothesenversagen spielt hierbei eine herausragende Rolle [18, 24, 44, 100]. Erstaunlicherweise hat eine Umfrage an deutschen Kliniken ergeben, dass es bei der Therapie des septischen Prothesenversagens zwar weitgehend Übereinstimmung gibt, identische Richtlinien zur Diagnostik jedoch fehlen [39]. Ein einheitlicher Algorithmus zur Revisionsdiagnostik wäre erstrebenswert.

Die Zielstellung dieser Arbeit ist es, die im Rahmen der Abklärung unklaren Endoprothesenversagens am Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum (AVK) erhobenen Befunde verschiedener Diagnostika (Blutuntersuchung, Mikrobiologie, Histopathologie usw.) systematisch zu erfassen und darzustellen. Anschließend soll eine statistische Auswertung erfolgen und die Ergebnisse mit anderen aktuellen Literaturveröffentlichungen verglichen werden. Dabei sollen das Konzept der Revisionsdiagnostik am AVK analysiert und Möglichkeiten gefunden werden, dieses im Kontext der aktuell zur Verfügung stehenden Methoden weiter zu verbessern.

1.2 Die Ursachen des unklaren Endoprothesenversagens

Die Ursachen des unklaren Endoprothesenversagens sind vielfältig und mitunter schwer zu differenzieren. Eine Möglichkeit ist die Unterscheidung von mechanischen, infektiösen oder sonstigen Ursachen [38]. Eine andere Möglichkeit der Einteilung der Ursachen des unklaren Endoprothesenversagens ist die Unterscheidung in Endoprothesenlockerung, endoprothesenassoziierte Arthrofibrose (AF) und ossäre Pathologien [59]. Hierbei wird die Endoprothesenlockerung in eine septische und aseptische unterteilt, wobei bekannt ist, dass auch allergische Reaktionen auf Prothesenmaterialien zu einer Lockerung führen können [48]. Die wohl aktuell gebräuchlichste Einteilung ist die im Jahr 2004 erstveröffentlichte Konsensusklassifikation, die im Jahr 2013 erweitert wurde (siehe Abbildung 2 auf Seite 22) [46, 57]. Diese versucht, die Ätiologie des unklaren Endoprothesenversagens anhand histopathologischer Kriterien festzumachen. Sie beruht auf histopathologischen Untersuchungen der periprothetischen Membran, einem dünnen bindegewebigen Saum zwischen Knochen und Prothesenoberfläche.

1.2.1 Die aseptische Prothesenlockerung

Die aseptische Prothesenlockerung gilt als häufigste Ursache für Revisionsoperationen im Bereich der Endoprothetik. Im schwedischen Endoprothesenregister für das Hüftgelenk ist sie mit einem Anteil von 54,3 % aller Revisionen im Bereich der Hüfte angegeben [29]. Dabei schwanken die Häufigkeitsangaben in der Literatur jedoch stark. So werden mitunter bis zu 80 % aller operativen Revisionen der aseptischen Prothesenlockerung zugeschrieben [66]. Untersuchungen aus den USA gehen hingegen von einem deutlich geringeren Anteil von unter 50 % aus [13, 14]. Der exakte Mechanismus, der zur aseptischen Prothesenlockerung führt, ist anhaltend Inhalt vieler Untersuchungen. Es existieren verschiedene Theorien, so dass von einer komplexen multifaktoriellen Genese ausgegangen werden muss [89]. Konsens besteht darüber, dass einerseits Abriebpartikel des Prothesenmaterials (beispielsweise aus Polyethylen (PE), Zement, Metall oder Keramik) zu einer Makrophagenaktivierung mit konsekutiver Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führen, die dann Knochenabbau und damit periprothetische Osteolysen induzieren. Andererseits gilt ein Mangel an initialer Stabilität der Prothese als Ursache für eine fehlende knöcherne Integration und bedingt damit im Verlauf eine aseptische Prothesenlockerung [66]. Andere Faktoren, die zur Pathogenese der aseptischen Prothesenlockerung beitragen, sind der zunehmende Verlust an Knochen substanz im Alter und das sogenannte „stress shielding“, ein adaptives Knochenremodeling, je nach mechanischer Belastung des Knochens.

1.2.2 Die periprothetische Infektion

Die periprothetische Infektion (PPI) tritt mit einer Häufigkeit von etwa 0,5–2,4 % nach primärem Hüft- und Schultergelenkersatz, 2 % nach Kniegelenkersatz und 3–9 % nach Sprung- und Ellbogengelenkersatz auf [18, 32, 49]. Bei Wechseloperationen steigt die Infektionsrate auf bis zu 5 % und bei Implantationen von Megaprothesen oder Tumorendoprothesen sogar auf 15 bis 40 % [18, 51]. In den ersten 2 Jahren nach Implantation einer Endoprothese stellen die PPIs mit 69 % die häufigste Revisionsursache dar [73]. Somit sollte jedes unklare Endoprothesenversagen in den ersten 2 Jahren nach Implantation bis zum Beweis des Gegenteils als infektionsbedingt angesehen und dementsprechend dia-

agnostisch abgeklärt werden. Tendenziell ist der Anteil an periprothetischen Infektionen sogar höher und wird zukünftig noch steigen, da beispielsweise Low-grade-Infektionen bisher selten erkannt und irrtümlich als aseptisches Prothesenversagen diagnostiziert werden [98]. Die Definition einer PPI und die genutzten Diagnosekriterien sind leider uneinheitlich. Die folgenden Diagnosekriterien orientieren sich dabei unter anderem an den Empfehlungen großer orthopädischer Fachgesellschaften [68, 69, 98]. Eine PPI liegt beim Vorliegen mindestens eines der in Tabelle 1 aufgeführten Kriterien vor:

Tabelle 1: Diagnosekriterien für das Vorliegen einer PPI (nach Winkler et al., 2014)

Diagnosekriterien einer PPI
- Fistel, die mit der Prothese kommuniziert
- intraartikulärer Pus (ausgenommen Pseudopus bei Metall/Metall-Gleitpaarung)
- positives Ergebnis der Histopathologie entsprechend der Konsensusklassifikation <ul style="list-style-type: none"> • Typ II = Infektionstyp • Typ III = Mischtyp
- positives Ergebnis der Mikrobiologie <ul style="list-style-type: none"> • positiver Kulturbefund in Synovial- oder Sonikationsflüssigkeit <u>oder</u> • mindestens 2 intraoperativ entnommene positive Gewebeproben
- Leukozytenzahl und -differenzierung im Gelenkpunktat, <ul style="list-style-type: none"> • Hüfte ($\geq 4,2 \times 10^9$ /l Leukozyten, ≥ 80 % Neutrophile) • Knie ($\geq 1,7 \times 10^9$ /l Leukozyten, ≥ 65 % Neutrophile) (ausgenommen bei Grunderkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis)

Je nach Zeitpunkt, an dem sich eine PPI manifestiert, unterscheidet man 3 verschiedene Formen. Innerhalb der ersten 3 Monaten nach Prothesenimplantation spricht man von einer Frühinfektion (0-3 Monate). Ursache ist meistens eine intraoperative Keimbesiedlung. Das Operationsgebiet gilt prinzipiell als häufigster Infektionsweg [71]. Die Erreger einer Frühinfektion sind überwiegend hoch virulente Erreger wie Staphylokokkus aureus. Die klinischen Symptome sind typisch für einen akut entzündlichen Prozess (Schwellung, Rötung, Überwärmung, Schmerz, Funktionseinschränkung). PPIs, die zwischen 3 und 24 Monaten nach Prothesenimplantation auftreten, werden als verzögerte oder

Low-grade-Infektionen bezeichnet. Ursache ist hier ebenfalls meist eine intraoperative Keimbeseidlung. Jedoch sind niedrig virulente Erreger wie Staph. epidermidis oder Propionibacterium acnes verantwortlich für die Infektion. Die klinischen Symptome sind oft wenig spezifisch, meist ist anhaltender Schmerz das einzige Symptom. PPIs, die später als 24 Monate nach Prothesenimplantation auftreten, werden oftmals hämatogen verursacht und als Spätinfektionen bezeichnet. Zumeist liegt der Infektfokus im Bereich der Weichteile, der Harn- oder Atemwege. Die Erreger gelangen durch hämatogene Streuung oder per continuitatem zur Prothese und rufen hier eine akute bis subakute Infektion hervor. Das Risiko für eine hämatogene Infektion besteht bei Patienten mit einer Prothese lebenslang.

Risikofaktoren, die das Auftreten einer PPI begünstigen, sind eine rheumatologische Grunderkrankung, Voroperationen, eine bestehende Immunsuppression, Adipositas und Diabetes mellitus. Des Weiteren konnten Studien zeigen, dass eine präoperative Anämie oder Hyperglykämie das PPI-Risiko ebenfalls erhöhen kann [15, 43]. Prophylaktische Maßnahmen zur Reduzierung des PPI-Risikos sollten unter anderen auf diese Faktoren abzielen und vor, während sowie nach einer Operation stattfinden [2, 5].

1.2.3 Arthrofibrose und Implantat-allergische Reaktionen

Die AF ist mit einer Inzidenz von etwa 10 % eine häufige Komplikation nach Eingriffen im Bereich des Kniegelenkes [31]. Sie äußert sich beim Patienten als schmerzhafte postoperative Bewegungseinschränkung, die auch unter intensiver konservativer Therapie mitunter nicht beherrschbar ist. Eine klinisch relevante Einschränkung besteht bei einer Beugung von weniger als 90° und einem Extensionsdefizit von mehr als 5°. Klinisch wird zwischen einer primären oder auch generalisierten und einer sekundären (lokalen) Form unterschieden. Die genaue Pathogenese ist bis heute nicht vollständig geklärt. Histopathologisch handelt es sich bei der AF um eine ausgeprägte peri- bzw. intraartikuläre fibröse Reaktion nach vorangegangener Operation oder Trauma [47]. Es wird zwischen 3 Schweregraden der AF je nach Dichte der fibroblastären Zellen unterschieden. Vor der operativen Behandlung einer AF sollte der

Ausschluss einer infektiösen Beschwerdeursache erfolgen. Präventiv sind eine intensive postoperative Physiotherapie und ausreichende Analgesie essentiell.

Implantat-allergische Typ IV Reaktionen bzw. Hypersensitivitätsreaktionen können ebenfalls Ursache eines Endoprothesenversagens sein. Kutane Metallallergien gegen Nickel (13 %), gefolgt von Kobalt (2 %) und Chrom (1 %) sind häufig in der Bevölkerung. Der Zusammenhang zwischen kutaner Metallallergie und Implantat-allergischer Reaktion ist noch unbekannt und wird derzeit kontrovers diskutiert [48, 92]. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Hypersensitivitätsreaktion auf ein Prothesenmaterial benötigt, in Anbetracht der Komplexität der Thematik, oftmals eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Allergologen und Pathologen.

1.3 Die Diagnostik des unklaren Endoprothesenversagens

1.3.1 Klinische Basismaßnahmen

Die Diagnostik des unklaren Endoprothesenversagens beginnt stets mit einer ausführlichen Anamnese. Hierbei sind unter anderem der Implantationszeitpunkt, aktuelle Schmerzen und Schmerzverlauf, Folgeoperationen, Unregelmäßigkeiten im Heilungsverlauf, Antibiotikatherapien und aktuelle bzw. vor kurzem durchgemachte Infektionen zu erfragen. Hieran schließt sich die klinische Untersuchung des betroffenen Gelenkes an. Es ist auf typische Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Schmerz, Funktionseinschränkung und Überwärmung zu achten. Die Wunde oder Narbe ist zu begutachten und auf Sekretion oder Fisteln zu untersuchen. Bei chronischen Infektionen fehlen diese Symptome mitunter allesamt und Schmerz oder Funktionseinschränkungen des Gelenkes sind die einzigen klinischen Beschwerden.

Die darauf folgende Bildgebung beinhaltet als wichtigstes primäres Hilfsmittel eine konventionelle Röntgenaufnahme in 2 Ebenen. Es ist auf Osteolysen, Saumbildung um die Prothese, periartikuläre Verkalkungen, Intaktheit der Prothesenkomponenten und Änderungen der Implantatlage im Vergleich zu Voraufnahmen zu achten. Derartige Änderungen sind bei frühem Auftreten innerhalb der ersten 2 Jahre nach Implantation dringend infektiösverdächtig.

Im späteren Verlauf können sie jedoch auch Zeichen einer aseptischen Prothesenlockerung sein. Das MRT ist speziellen Fragestellungen vorbehalten, um die angrenzenden Weichteile zu beurteilen, beispielsweise die Ausdehnung von Abszessen. Das CT hat artefaktbedingt ebenfalls eine eingeschränkte Aussagekraft, jedoch ist eine 3D-Rekonstruktion des betroffenen Gelenkes mitunter sehr nützlich. Die konventionelle Skelettszintigrafie wird bei geringer Spezifität zunehmend weniger eingesetzt. Ursache hierfür ist der physiologische Knochenumbau in den ersten Jahren nach Prothesenimplantation im betroffenen Gelenk. Eine Verbesserung der Spezifität erreicht man durch Anwendung der Leukozyten- oder Antigranulozytenszintigraphie. Andere nuklearmedizinische Untersuchungen wie SPECT oder PET sind Spezialfragestellungen vorbehalten und gehören nicht zur Routinediagnostik.

Systemische Entzündungsparameter im Blut (CRP, Leukozyten, Procalcitonin) oder andere Biomarker (IL-6, TNF-Alpha) können allesamt nicht mit ausreichender Sensitivität und Spezifität eine periprothetische Infektion bestätigen oder ausschließen [11, 95]. Gerade die Leukozytenbestimmung im Blut ist zur Diagnostik einer PPI nicht hilfreich und nur noch bei systemischen Infektionen heranzuziehen [93]. Der CRP-Wert hingegen ist zur postoperativen Verlaufskontrolle, zur Kontrolle einer Antibiotikatherapie oder bei systemischen Infektionen als Verlaufsparemeter gut geeignet [71].

1.3.2 Die Gelenkpunktion

Die diagnostische Gelenkpunktion gehört zur präoperativen Standarddiagnostik [21, 26, 39]. Hierbei wird Gelenkflüssigkeit aspiriert, anschließend erfolgt eine Leukozytenzählung sowie -differenzierung und eine mikrobiologische Bebrütung. Werden bestimmte Grenzwerte überschritten (siehe Tabelle 1) oder ist die Bebrütung positiv, so muss von einer PPI ausgegangen werden. Die Punktion sollte dabei stets unter strengen aseptischen Bedingungen, vorzugsweise im Operationssaal, erfolgen. Die Haut kann vor Zugang zum Gelenk per Stichinzision eröffnet werden. Die Nutzung von Lokalanästhetika oder das sogenannte „Anspülen“ des Gelenkes sollten stets vermieden werden, da diese zu falschen Ergebnissen führen können [24]. Im Bereich des Hüftgelenkes bietet sich ein Durchleuchtungs- oder Sonografiegerät zur Lagekontrolle der

Punktionskanüle an. Mitunter kann trotz korrekter Lage der Punktionskanüle nur wenig oder gar keine Gelenkflüssigkeit gewonnen werden. Die Aussagekraft der Punktion wird in der Literatur sehr unterschiedlich bewertet. So wird die Sensitivität zwischen 45 und 100 %, die Spezifität zwischen 81 und 100 % angegeben [21, 23]. Der einfachen Blutuntersuchung ist sie jedoch überlegen. Ein weiterer Vorteil der Gelenkpunktion ist die Möglichkeit der Bestimmung der synovialen Biomarker [6]. Vor allem das antimikrobielle Peptid Alpha-Defensin konnte zuletzt gute Ergebnisse bei der Detektion von PPIs zeigen [9, 19]. Es gilt als aussichtsreiche Methode um per Schnelltest eine septische von einer aseptischen Versagensursache unterscheiden zu können [76]. Wund- oder Hautabstriche sollten heutzutage auf Grund geringer Spezifität und Sensitivität nicht mehr durchgeführt werden.

1.3.3 Die mikrobiologische und histopathologische Untersuchung der periprothetischen Membran

Die intraoperative Biopsie der periprothetischen Membran bzw. der Neokapsel gilt als diagnostische Methode mit einer hohen Genauigkeit, da man hierbei das entnommene Gewebe sowohl mikrobiologisch als auch histopathologisch untersuchen lassen kann [24, 71]. Sie sollte daher bei Revisionsoperationen bzw. als Revisionsdiagnostik standardmäßig durchgeführt werden [64]. Wichtig ist, dass man zur Vermeidung von falsch-negativen Ergebnissen vor der Biopsie oder Punktion eine eventuell durchgeführte Antibiotikatherapie für mindestens 2 Wochen pausiert.

Die alleinige mikrobiologische Untersuchung von Biopaten erreicht in Studien eine Sensitivität von 70–85 % und eine Spezifität von etwa 92 % und damit insgesamt etwas schlechtere Ergebnisse als die Histopathologie [18, 64]. Die Kultivierung auf verschiedenen Nährmedien sollte für mindestens 14 Tage erfolgen, da niedrig virulente Erreger eine nur sehr geringe Proliferationsrate haben [32, 83]. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger sind grampositive Mikroorganismen, hier vor allem die Koagulase-negativen Staphylokokken (KNS, 30–43 %) und *Staphylokokkus aureus* (12–23 %), gefolgt von Streptokokken (9–10 %), Enterokokken (3–7 %), gramnegative Erreger (10–17 %) und Anaerobiern (2–4 %). In 10–20 % ist mehr als ein Erreger nachweisbar

(polymikrobiell) und in 10–30 % lässt sich kein Erreger nachweisen [18, 78]. Insgesamt ist jedoch in Anbetracht der steigenden Implantationszahlen, der intensivierten Infektionsprophylaxe und der verbesserten Diagnostik mit einer Zunahme an niedrig virulenten Erregern, wie KNS, zu rechnen [100]. Nachteile der Mikrobiologie sind die Anfälligkeit für Kontaminationen und die Abhängigkeit von äußeren Faktoren, wie der Transportzeit, der Qualität der Bioplate, dem Nährmedium und den Bebrütungsbedingungen.

Die histopathologische Untersuchung von Bioplaten erreicht eine Sensitivität und Spezifität von etwa 94 % [63, 64]. Vorteile der histopathologischen Diagnostik sind die geringe Anfälligkeit für falsch-positive Ergebnisse durch Kontamination, eine zeitnahe Beurteilung auch bei minimaler Keimquantität und damit eine gute Detektion von Low-grade-Infektionen. Des Weiteren erfolgt hierzulande eine Einteilung anhand der Konsensusklassifikation, die zwischen 4 Typen der periprothetischen Membran unterscheidet (siehe Abbildung 2 in Patienten und Methode). Anhand dieser Klassifikation kann eine Aussage über die Korrelation zwischen mittlerer Standzeit einer Endoprothese und deren Versagensursache getroffen werden (Typ I 12 Jahre; Typ II 2,5 Jahre; Typ III 4,2 Jahre; Typ IV 5,5 Jahre) [47]. Zusätzlich können Angaben zu eventuell vorhandenen, nicht-vermuteten Pathologien gemacht werden (beispielsweise Tumordinfiltrate). Nachteile der histopathologischen Diagnostik sind der fehlende Erregernachweis und damit die Möglichkeit einer erregergerechten Antibiotikatherapie sowie unspezifische Entzündungsreaktionen und eine nur schwach ausgebildete periprothetische Membran in den ersten 6 Monaten nach Prothesenlockerung.

1.3.4 Weitere diagnostische Optionen

Die Sonikation ist ein in den letzten Jahren neu eingeführtes diagnostisches Verfahren, das bei mindestens gleicher Spezifität eine bessere Sensitivität (85–95 %) als die alleinige mikrobiologische Untersuchung von Bioplaten hat [96]. Bei der Sonikation werden explantierte Prothesenmaterialien in einer Ringerlösung im Vortex-Schüttler kräftig durchgeschüttelt und anschließend in einem Ultraschallbad schnell wechselnden Schallwellen ausgesetzt [65, 80]. Hierdurch können sessile Bakterienstämme, die in einem Biofilm der Prothesenoberfläche

anhaften, abgelöst werden. Nach erneutem Durchschütteln folgt die übliche Kultivierung. Den prothesenassoziierten Biofilm erreichen sonst weder die Gelenkpunktion noch die intraoperative Biopsie [35]. Ein weiterer Vorteil gegenüber der konventionellen Kultivierung von Biopaten ist die schnellere Erregerdetektion und die höhere Aussagekraft auch bei vorangegangener Antibiotikatherapie. Nachteil ist die hohe Anfälligkeit für Kontamination und die damit verbundene Unschlüssigkeit bei der Interpretation nur eines Probenresultates [44]. Eine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der Sonikation konnte durch die Anwendung von mit Sonikationsflüssigkeit beimpften Blutkulturflaschen erzielt werden [75].

Die PCR (polymerase chain reaction) gehört zu den molekularbiologischen Verfahren und dient dem Nachweis von Bakterien-DNA. Sie ist äußerst anfällig gegenüber Kontamination und gehört nicht zur Routinediagnostik. Die Multiplex-PCR der Sonikationsflüssigkeit hat sehr gute Ergebnisse bei der Detektion von PPIs geliefert, jedoch enthält sie aktuell kaum Primer für beispielsweise niedrig virulente Erreger [1, 74]. Andere Verfahren wie die Anwendung der Mikrokolorimetrie zur Messung der Wärmeabgabe der Leukozyten oder die Anwendung der MALDI-TOF-Massenspektrometrie zur Identifikation von bestimmten Bakterien sind anhaltend Inhalt vieler Studien und haben, beispielsweise auf Grund hoher Anschaffungskosten der benötigten Geräte, noch nicht den Weg in die klinische Routinediagnostik gefunden [37, 61].

1.4 Die Therapie des unklaren Endoprothesenversagens

1.4.1 Prothesenerhalt oder Prothesenwechsel

Die Therapie des unklaren Endoprothesenversagens richtet sich nach der diagnostizierten Ursache und unterscheidet sich mitunter erheblich. Vor allem eine übersehene oder nicht korrekt diagnostizierte PPI und darauf aufbauend die falsche Therapie kann für den Patienten verhängnisvolle Folgen haben und beispielsweise in multiplen Folgeoperationen münden.

Bei nachgewiesener aseptischer Prothesenlockerung sollte zur Behebung der Beschwerdesymptomatik und Verhinderung des voranschreitenden abriebbedingten Knochenverlustes, aber auch einer periprothetischen Fraktur, ein

Prothesenwechsel erfolgen. Zur Einschränkung des operativen Traumas kann dies ggf. als Teilwechsel bei isolierter Lockerung einzelner Komponenten erfolgen [33, 35]. Es stehen für diese Wechseloperationen spezielle Prothesensysteme zur Verfügung, beispielsweise modulare Implantate oder achsengeführte Prothesen im Bereich des Kniegelenkes.

Die Therapie der PPI gestaltet sich hingegen wesentlich komplexer und ist beständig Inhalt vieler Untersuchungen und Weiterentwicklungen. Einen Goldstandard gibt es daher nicht und oftmals hängt die Therapie noch von den Erfahrungen des behandelnden Arztes ab. In Deutschland ist der zweizeitige Prothesenwechsel bei allen PPIs oftmals noch die Standardbehandlung [39]. Viele der heute verwendeten Therapiealgorithmen haben Schweizer Veröffentlichungen aus den Jahren 2003–2006 als Vorbilder [54, 100]. Hier werden dezidierte Angaben gemacht, wann eine Prothese erhalten werden kann oder gewechselt werden muss und ob dieser Wechsel ein- oder zweizeitig erfolgen sollte. Der hier vorgestellte Algorithmus sieht einen Prothesenerhalt nur bei kurzer klinischer Symptomatik (weniger als 3–4 Wochen), fester Prothese, guten Weichteilverhältnissen und bekanntem sowie antibiotisch behandelbarem Erreger vor [94, 98, 100]. In diesen 3–4 Wochen ist der Biofilm auf der Prothese noch unreif und die Erreger können durch eine Kombination aus chirurgischem Debridement und Antibiotikatherapie eradiziert werden. Für alle anderen Fälle ist ein ein- oder zweizeitiger Wechsel der Prothese vorgesehen, wobei beim zweizeitigen Wechsel noch zwischen kurzem und langem Behandlungsintervall mit Antibiotika unterschieden wird (siehe Abbildung 1). Beim langen Intervall wird empfohlen, auf den Einsatz eines Spacers zu verzichten, da dieser bei langer Standdauer (über 4 Wochen) ebenfalls als kontaminierter Fremdkörper angesehen werden muss. Bei jedem Prothesenausbau müssen alle Prothesenteile und Zementreste entfernt werden, ggf. müssen Zementreste aus dem Knochenschaft über ein knöchernes Fenster entfernt werden. Das chirurgische Debridement sollte möglichst radikal sein. Der Einsatz der Jetlavage hat sich bewährt [51].

Die Therapie der AF sollte ebenfalls einem Algorithmus folgen. Hier stehen am Behandlungsbeginn konservative Behandlungsmaßnahmen, wie ausreichende Analgesie und intensive Physiotherapie sowie die postoperative Nutzung einer

Motorschiene. Unter Umständen kann eine ausreichende Analgesie nur durch die Verwendung regionaler Schmerzkatheter erreicht werden. Die weitere Therapie sieht ggf. die Mobilisation des Gelenkes in Narkose vor. Als letzter Schritt kann eine arthroskopische oder offene Arthrolyse erfolgen [31].

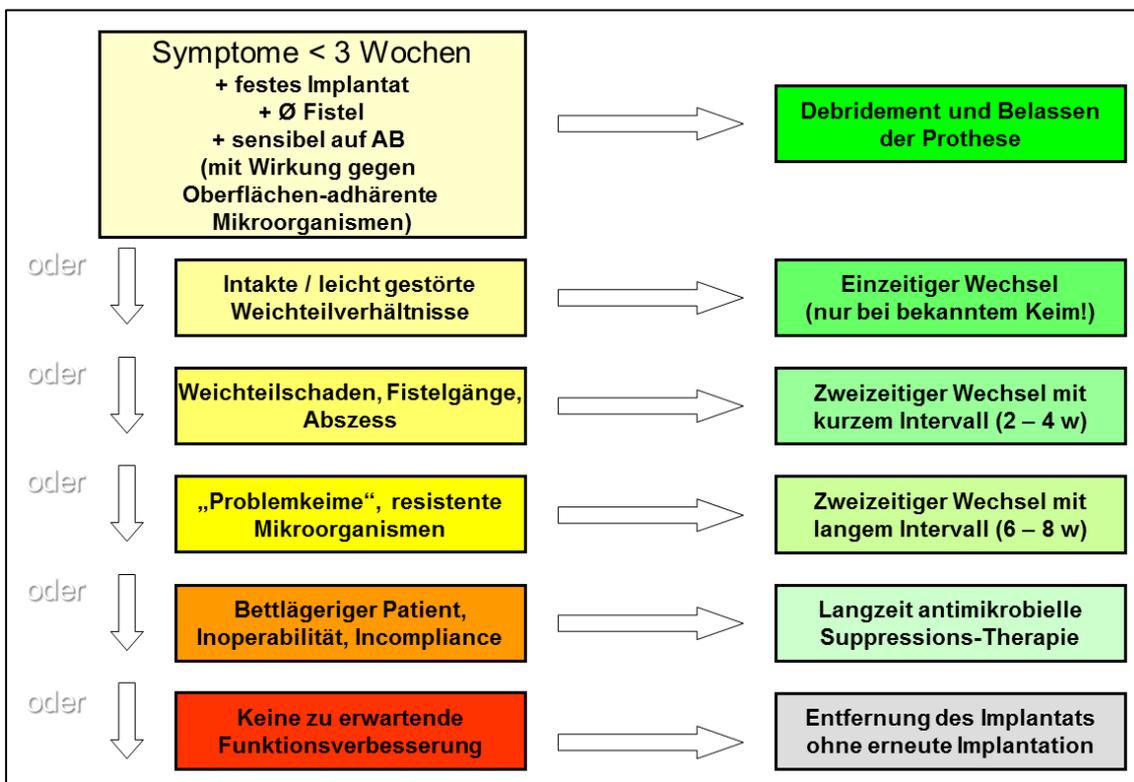


Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Behandlung periprotetischer Infektionen am AVK.

1.4.2 Antibiotikatherapie

Die Antibiotikatherapie ist bei allen PPIs wichtiger Bestandteil der Therapie, erfordert jedoch auf Grund ihrer Komplexität in der Regel ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten verschiedener Fachrichtungen (Orthopädie, Infektiologie, Mikrobiologie) zur Festlegung des richtigen Therapieregimes. Grundvoraussetzung für eine gezielte Therapie ist stets der mikrobiologische Erregernachweis inklusive Resistenzprüfung zur Wahl des richtigen Antibiotikums und zur Vermeidung von Antibiotikaresistenzen. Das Nebenwirkungsprofil des Antibiotikums und die richtige Darreichungsform sind zu beachten. Konsens scheint über den Therapiebeginn mit mindestens 14-tägiger intravenöser Antibiose,

gefolgt von einer oraler Therapiephase zu bestehen [27, 39, 99]. Sollte erregerbedingt die Möglichkeit der Umstellung auf eine orale Antibiose nicht gegeben sein, so muss die intravenöse Antibiotikatherapie entsprechend verlängert werden. Dies kann auch bei prolongierten Erkrankungsverläufen, beispielsweise infolge einer Sepsis notwendig werden. Die Dauer der sich anschließenden oralen Therapiephase ist anhaltend Inhalt kontroverser Diskussionen und daher uneinheitlich. Es wird empfohlen zumindest eine Gesamttherapiedauer von 3 Monaten zu erreichen, wobei kontrollierte Studien hierzu fehlen [98–100]. Auf Grund der Biofilmbildung auf Endoprothesen und den hier vorkommenden sessilen Bakterien mit hohen minimalen Hemmkonzentrationen ist die Antibiotikatherapie um ein biofilmwirksames Antibiotikum zu ergänzen und eine Kombinationstherapie anzustreben. Bei Staphylokokken hat sich beispielsweise das Rifampicin bewährt [4]. Zu beachten ist, dass Rifampicin nur in Kombination mit einem anderem Antibiotikum, bei einliegendem Implantat und bei trockener Wunde anzuwenden ist [28, 94, 99]. Erreger mit Resistenzen gegen biofilmaktive Antibiotika oder mit fehlendem biofilmaktivem Wirkstoff (Enterokokken oder Candida) werden als DTT-Erreger bezeichnet.

1.4.3 Weitere therapeutische Optionen

Bei rezidivierenden PPIs, die sich auch durch korrekte Therapie nicht beherrschen lassen, kann der ersatzlose Ausbau einer Prothese indiziert sein. Dabei wird am Hüftgelenk eine Girdlestone-Situation hergestellt, am Kniegelenk wird eine Arthrodesse des Gelenkes durchgeführt. Sollte das operative Risiko für einen weiteren Eingriff zu hoch sein oder werden weitere Operationen durch den Patienten abgelehnt, ist mitunter eine lebenslange Suppressionstherapie mit einem Antibiotikum oder die Anlage einer Fistel zu erwägen. Bei fulminanten septischen Verläufen, die sich anders nicht beherrschen lassen, oder beim Versagen einer Megaprothese ist mitunter eine Amputation des Beines oder Exartikulation im Hüftgelenk notwendig.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Die in den letzten 4 Jahren am AVK gesammelten Ergebnisse der Revisionsdiagnostik sollten statistisch aufgearbeitet und mit den aktuellen Veröffentlichungen anderer Arbeitsgruppen verglichen werden. Dabei wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

- Welche Erreger können am häufigsten in der mikrobiologischen Probenuntersuchung nachgewiesen werden?
- Welche Erreger treten oftmals nur in einzelnen Proben auf und kamen daher besonders als Kontamination in Frage?
- Welche histopathologischen Typen der periprothetischen Membran treten wie häufig auf?
- Wie oft kann bei einem infektiösen Typ II oder III der periprothetischen Membran auch ein Erreger in der Mikrobiologie angezüchtet werden?
- Welche diagnostischen Tests erreichen die beste Sensitivität und Spezifität bei der Detektion von PPIs?
- Sollte der vom Labor vorgegebene CRP-Grenzwert von 5 mg/l auch bei der Detektion von PPIs angewendet werden?
- Wie oft stimmt die präoperativ gestellte Arbeitshypothese mit den Ergebnissen der Revisionsdiagnostik überein?
- Welche Ergebnisse der Revisionsdiagnostik gehen besonders häufig mit einem schlechten Outcome einher?

Abschließend sollte der Ablauf der hier vorgestellten Revisionsdiagnostik mit den Empfehlungen der aktuellen Literatur verglichen werden und gegebenenfalls angepasst oder Verbesserungsvorschläge gemacht werden:

- Welche Empfehlungen für Diagnostik und Therapie bei unklarem Endoprothesenversagen können aus den Ergebnissen abgeleitet werden?

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Diese klinische Studie fand im Zeitraum von September 2010 bis September 2014 im AVK Berlin statt. Es erfolgte eine monozentrische deskriptive Beobachtungsstudie, deren Daten retrospektiv erhoben wurden. Eine Kontrollgruppe fehlte hierbei, alle Patienten erhielten dieselbe Intervention gemäß klinischer Behandlungsstandards. Die Datenerhebung erfolgte pseudonymisiert. Eine Meldung an die zuständige Ethikkommission der Ärztekammer Berlin erfolgte am 03.12.2014 (Bearbeitungsnummer Eth-27/14). Hier wurde nach Beratung des Arbeitsausschusses F 1 der Ethikkommission am 15.12.2014 beschlossen, dass ein Ethikvotum auf Grund des Studiendesigns nicht notwendig ist.

2.2 Das Konzept der Revisionsdiagnostik am Auguste-Viktoria-Klinikum

Das Konzept der Revisionsdiagnostik am AVK orientiert sich in seinen Grundzügen am sogenannten Liestaler Schema, das im Kantonsspital Baselland Liestal in der Schweiz entwickelt wurde und sich in der klinischen Routine dank guter Ergebnisse bewährt hat [8, 54]. Am AVK folgt im Rahmen der Revisionsdiagnostik bei Patienten mit unklarem Endoprothesenversagen neben den klinischen Basismaßnahmen (Blutentnahme, Bildgebung usw.) eine intraoperative Gelenkpunktion und Biopsie der periprothetischen Membran. Die gewonnenen Biopate (mindestens 5) werden anschließend histopathologisch und mikrobiologisch untersucht. Es folgt eine Einteilung gemäß der Konsensusklassifikation. Der weitere Therapiealgorithmus mit der Frage, ob ein Prothesenerhalt möglich ist oder nicht, wird dann in einer orthopädisch-infektiologischen Fallkonferenz diskutiert. Sollte ein Prothesenwechsel notwendig sein, werden hierbei das Wechselintervall (ein- oder zweizeitiger Wechsel) und die Antibiotikatherapie einschließlich der Behandlungsdauer sowie die Wirkstoffe für die intravenöse und orale Therapie festgelegt.

2.3 Patientenkollektiv

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Insgesamt wurden 205 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung erfolgte dabei zum einen über die Facharztsprechstunde der Klinik für spezielle orthopädische Chirurgie und Unfallchirurgie am AVK. Hier werden Patienten mit unklarem Endoprothesenversagen von ihrem ambulanten Orthopäden oder Hausarzt zur weiteren Diagnostik vorgestellt. Zum anderen erfolgte die Rekrutierung über die Rettungsstelle des AVK, in der sich Patienten von den behandelnden Kolleginnen und Kollegen aus anderen Kliniken oder selbstständig vorstellen. Die Einschlusskriterien wurden dabei wie folgt festgelegt:

- Patienten mit Endoprothese im Schulter-, Hüft- oder Kniebereich oder liegendem Platzhalter (Spacer),
- unklares Endoprothesenversagen, welches sich durch Schmerzen, eingeschränkte Beweglichkeit oder radiologische Lockerungszeichen äußert,
- stationär behandelte Patienten,
- Patientenalter über 18 Jahre und
- Bereitschaft und Einverständnis zur weiteren Diagnostik bzw. Versorgung.

Ausschlusskriterien der Studie waren:

- histopathologische und mikrobiologische Diagnostik bei Patienten ohne Endoprothese oder Spacer,
- Patienten mit unklarem Versagen osteosynthetischer Versorgungen,
- Patienten, die nur eine mikrobiologische Diagnostik ohne histopathologische Abklärung erhielten und
- Ablehnung weiterer operativer Maßnahmen.

2.3.2 Klinische Verdachtsdiagnose

Jedem eingeschlossenen Patienten wurde nach der ersten klinischen Untersuchung und Befundung der Röntgenbilder der betroffenen Endoprothese eine

erste Verdachtsdiagnose für das unklare Endoprothesenversagen zugeteilt. Dabei wurde zwischen 5 Punkten unterschieden:

1. schmerzhaftes Endoprothese ohne klinische Infektionszeichen, ohne stark eingeschränkte Beweglichkeit und ohne radiologische Lockerungszeichen,
2. Verdacht auf aseptische Lockerung bei radiologischen Lockerungszeichen und fehlenden Infektionszeichen,
3. Verdacht auf eine PPI bei lokalen klinischen Infektionszeichen (Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerz, eingeschränkte Funktion, Fistel, Wundheilungsstörung) und auffälligen Laborparametern (CRP-Erhöhung),
4. Verdacht auf AF bei stark eingeschränkter Beweglichkeit und fehlenden Hinweisen für eine Infektion oder radiologische Lockerungszeichen und
5. Erstvorstellung erfolgte bereits mit implantiertem Platzhalter (Spacer).

2.3.3 Weitere Patientendaten

Die systematische Sammlung der pseudonymisierten Patientendaten erfolgte in einer Excel-Tabelle. Es wurden das Alter und Geschlecht der Patienten sowie die oben erwähnte klinische Verdachtsdiagnose aufgelistet. Anschließend folgte das Ergebnis der histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchung der entnommenen Proben. Hierauf wird später im Text noch genauer eingegangen. Nun wurde anhand der in der Einleitung erwähnten PPI-Diagnosekriterien entschieden, ob eine periprothetische Infektion vorlag oder nicht. Ein Großteil der weiteren in der Excel-Tabelle eingeschlossenen Patientendaten wurde über das Krankenhausinformationssystem (KIS, „AGFA Orbis Nice“) gesammelt. Es wurde die Art der operativen Probenentnahme (offen oder perkutan), das operierte Gelenk (Schulter, Hüfte oder Knie), das Operationsdatum, das Wechselintervall (kein Wechsel, einzeitig, zweizeitig) und die Anzahl an Folgeoperationen angegeben. Da bei allen Patienten präoperativ eine Blutentnahme erfolgte, wurden der CRP-Wert und die Leukozytenzahl erfasst. Während das Blutbild nach dem Vorliegen einer Leukozytose ($> 10,5 /nl$) stratifiziert wurde, erfolgte neben der Angabe ob der CRP-Wert erhöht war oder nicht (erhöht ab 5 mg/l), eine Eingruppierung der CRP-Werte in eine Ordinalskala von 0

(normwertig) bis 4 (> 100 mg/l). Abschließend wurde versucht, das klinische Outcome des Patienten entsprechend der folgenden Einteilung (Tabelle 2) einzuschätzen:

Tabelle 2: Beurteilung des klinischen Outcomes nach Behandlung des unklaren Endoprothesenversagens.

	Outcome	Entscheidungskriterien
0	Einschätzung nicht möglich	Patient lehnte Folgeoperationen ab, keine Wiedervorstellung, nur eine Operation, Incompliance, Tod
1	Gutes Outcome	Erfolgreiche Therapie einer PPI bzw. anhaltende Infektionsfreiheit
2	Schlechtes Outcome	Anhaltende PPI trotz Therapie, neu aufgetretene PPI nach Revision

2.4 Technik der Probengewinnung

Zur weiteren diagnostischen Abklärung des unklaren Endoprothesenversagens und Gewinnung von Gewebematerial aus dem Bereich der periprothetischen Membran und der Neokapsel erfolgte eine offene oder perkutane Operation. Die Operationen fanden stets in einem dafür vorgesehenen Operationssaal in Allgemeinanästhesie, vereinzelt bei Operationen am Kniegelenk auch in Regionalanästhesie statt. Das Operationsfeld wurde präoperativ mit einem Antiseptikum gereinigt und anschließend steril abgedeckt. Auf die gelenkspezifischen Unterschiede bei der Lagerung, beim Zugang und bei der Probenentnahme wird weiter unten detailliert eingegangen.

Bei offener Operation mit Erhalt der Prothese wurden grundsätzlich auch eine ausgiebige Spülung, ein gründliches Weichteildebridement und eine Synovektomie durchgeführt. Des Weiteren wurden die mobilen Prothesenteile (beispielsweise das PE-Inlay oder der Kopf) gewechselt. Dennoch spricht man hier nicht von einem Prothesenwechsel, sondern von einem Prothesenerhalt. Der Prothesenwechsel bei einer offenen Operation erfolgte entweder ein- oder

zweizeitig. Bei einzeitigem Wechsel erfolgte die Explantation der alten Prothese und Reimplantation der neuen Prothese in einer Operation. Bei einem zweizeitigen Wechsel hingegen wurden alle Prothesenteile explantiert und ein Platzhalter (sogenannter Spacer) implantiert. Die Reimplantation der Prothese erfolgte erst im Verlauf nach abgeschlossener Antibiotikatherapie. Bei allen Operationen erfolgte die Probenentnahme aus dem Bereich der periprothetischen Membran oder aus dem Bereich der Neokapsel. Die periprothetische Membran bildet sich zwischen Prothese und Knochen bzw. zwischen Zement und Knochen. Sie ist daher meist nur bei offenen Wechseloperationen zugänglich. Die Neokapsel hingegen bildet sich um das künstliche Gelenk und ist hier einer perkutanen Probenentnahme zugänglich. Ebenso kann sie bei offenen Operationen mit Prothesenerhalt entnommen werden. Die Neokapsel und die periprothetische Membran kommunizieren miteinander, die histologischen Veränderungen sind ähnlich [56]. Zur Entnahme der Proben wurde normalerweise eine gefensterte Faszange genutzt. Es wurden nach sicherem Prothesenkontakt zur mikrobiologischen Untersuchung bis zu 6 und zur histopathologischen Untersuchung ein bis zwei Proben entnommen. Am Hüftgelenk wurde die korrekte intraartikuläre Lage der Faszange per Bildverstärkerkontrolle verifiziert [32].

2.4.1 Schultergelenk

Die offene Operation im Bereich der Schulter erfolgte in der Regel über einen deltopectoralen Zugang, die perkutane Operation über die arthroskopischen Standardportale. Bei beiden Operationen wurde der Patient in der sogenannten „Beach-Chair-Lagerung“ operiert. Wurde die perkutane Probengewinnung zusammen mit einer Arthroskopie durchgeführt, so wurde versucht, die Entnahme des Gewebematerials vor der arthroskopischen Spülung durchzuführen.

2.4.2 Hüftgelenk

Im Bereich des Hüftgelenkes wurde die offene Operation, je nach Präferenz des Operateurs, über einen anterolateralen Zugang in Rückenlage oder über einen posterioren Zugang in Seitenlage durchgeführt. Die perkutane Operation wurde über einen anterolateralen Arthroskopiezugang durchgeführt. Hierbei wurde nach Hautinzision mit einer Kanüle das Gelenk unter Bildwandlerkontrolle

punktiert und anschließend der Zugang schrittweise bougiert. Die intraartikuläre Lage der letzten Bougie wurde erneut per Bildwandler kontrolliert. Daraufhin erfolgte die Probenentnahme über die Bougie mit einer gefensterten Faszange.

2.4.3 Kniegelenk

Die offene Operation im Bereich des Kniegelenkes erfolgte über einen medialen Zugang mit medialer Arthrotomie. Der Patient befand sich dabei in Rückenlage. Eine Blutsperre wurde sowohl bei der offenen als auch perkutanen Operation angewendet. Die perkutane Probenentnahme geschah über einen anterolateralen Zugang per Faszange. Das operierte Bein wurde dafür in einem Oberschenkelhalter mit Blutsperre gelagert, während der Unterschenkel frei hing. Auch am Kniegelenk erfolgte die Probenentnahme bei geplanter arthroskopischer Untersuchung vor der Spülung des Gelenkes in Analogie zum Vorgehen am Schultergelenk [24].

2.5 Untersuchung der Proben

2.5.1 Mikrobiologie

Bis zu 6 entnommene intraoperative Proben wurden zur mikrobiologischen Bebrütung in das Labor Berlin gesendet. Zu diesem Zweck wurden die Proben in den dafür vorgesehenen Spezialröhrchen gesammelt und nach Ausfüllen je eines Begutachtungsauftrages abgeschickt. Das Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH erbringt seit 2011 die Labordiagnostik für die Krankenversorgung von Charité und Vivantes an insgesamt 12 Standorten. Wundabstriche oder Abstriche aus dem Bereich einer Fistel sind wegen der Gefahr der Kontamination durch die Hautflora für die mikrobiologische Diagnostik ungeeignet und wurden daher vermieden [26]. Die Übermittlung der Untersuchungsergebnisse erfolgte über das KIS. Hier wurde bei negativem Befund unter anderem die Dauer der Bebrütung (7 oder 14 Tage) angegeben. Positive Befunde beinhalteten den nachgewiesenen Erreger sowie nach Austestung dessen Resistogramm. In der Datenerhebung wurde zwischen negativem mikrobiologischen Befund, positivem mikrobiologischen Befund mit einem Erreger (monomikrobiell) und positivem mikrobiologischen Befund mit mehr als einem Erreger (polymikrobiell)

unterschieden. Um die Übersichtlichkeit zu verbessern, erfolgte die Zusammenfassung der Erreger nach speziellen Eigenschaften (Koagulase-negativ oder -positiv, Enterokokken usw.). Zusätzlich wurde bei allen positiven mikrobiologischen Befunden evaluiert, in wie vielen entnommenen Proben pro Operation der Erreger nachgewiesen werden konnte. Es folgte ein Abgleich mit dem histopathologischen Ergebnis. Sollte nur eine der bis zu 6 entnommenen mikrobiologischen Proben einen Erregernachweis erbracht haben und die zugehörige histopathologische Untersuchung erbrachte keinen Infektionsnachweis, so wurde diese positive mikrobiologische Probe als Kontamination gewertet. Hiervon ausgenommen waren positive mikrobiologische Proben, in denen hoch virulente Erreger nachgewiesen wurden (beispielsweise Staph. aureus).

2.5.2 Histopathologie

Die histopathologische Untersuchung der entnommenen Proben erfolgte durch Prof. Dr. med. V. Krenn und dessen Mitarbeiter im medizinischen Versorgungszentrum für Histologie, Zytologie und molekulare Diagnostik in Trier. Nach der intraoperativen Probenentnahme wurden die Proben in das dafür vorgesehene Versandgefäß in 4 % gepuffertes Formalin eingebracht. Das Idealverhältnis von Probenmenge zu Formalinmenge sollte hier etwa 1:3 bis 1:10 betragen. Der Versandtasche wurde zusätzlich der ausgefüllte Begutachtungsauftrag beigefügt, in dem unter anderem klinische Daten zur Prothese anzugeben waren. In Trier erfolgte dann die histopathologische Begutachtung der eingesandten Proben und es wurde eine Einteilung anhand der Konsensusklassifikation vorgenommen (siehe Abbildung 2) [57]. Die 4 Haupttypen der periprothetischen Membran wurden in unserem Patientenkollektiv noch um die Arthrofibrose und um den Ausschluss einer Infektion bei liegendem Spacer (SPANO) erweitert. Sollte zur histopathologischen Begutachtung kein Gewebe der periprothetischen Membran oder der Neosynovialitis vorliegen, so wurde die Probe als nicht differenziertes Gewebe klassifiziert. Zur besseren Beurteilbarkeit wurden die histopathologischen Untersuchungsergebnisse zusätzlich unterteilt in Histopathologie vom infektiösen Typ (Typ II und III), Histopathologie vom nicht infektiösen Typ (Typ I, IV, AF und SPANO) und nicht differenzierte Histopathologie. Das Ergebnis der Begutachtung wurde uns innerhalb weniger

Tage vorab per Fax und schließlich mittels schriftlichen Befundes postalisch mitgeteilt. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Low-grade-Infektion wurde nach Bestimmung der Anzahl von CD15-positiven neutrophilen Granulozyten ein Nachbericht in gleicher Weise übermittelt. Der Übergang von aseptischer Lockerung zu septischer Lockerung wurde dabei anhand der in der Literatur empfohlenen 23 neutrophilen Granulozyten pro 10 Hauptgesichtsfeldern gewählt [60]. Bei liegendem Spacer gilt dieser Grenzwert für die neutrophilen Granulozyten nicht. In diesem Fall wird ab einer Granulozytenzahl von über 200 pro 10 Hauptgesichtsfeldern von einer Infektpersistenz ausgegangen [45].

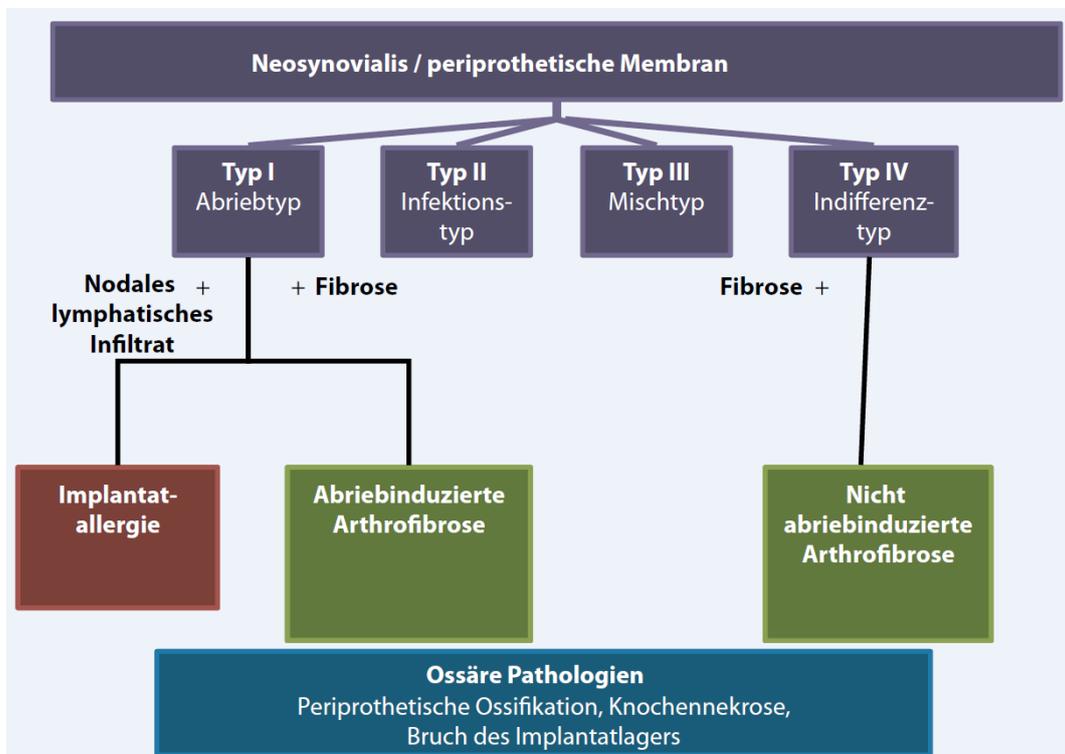


Abbildung 2: Erweiterte Konsensusklassifikation der Endoprothesenpathologie, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krenn [46].

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung der gesammelten Patientendaten erfolgte unter Zuhilfenahme der Statistik- und Analysesoftware „IBM SPSS Statistics 22“ (Statistical Package for the Social Sciences). In einem ersten Schritt wurden die in einer Excel-Tabelle gesammelten Patientendaten für den Import in SPSS

vorbereitet. Hierfür musste eine Kodierung von deskriptiven Ausprägungen einer Variablen in Zahlen erfolgen (beispielsweise Geschlecht „männlich“ = 1; Geschlecht „weiblich“ = 2). Nach Import der Daten in SPSS erfolgten unter anderem die deskriptive Analyse und Anwendung verschiedener statistischer Tests zur Darstellung von Zusammenhängen und Prüfung auf Signifikanz. Die maximal zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) wurde auf 5 % festgelegt. Ein Zusammenhang galt also als signifikant und damit als überzufälliger Zusammenhang, wenn $p \leq 0,05$ war. Es wurde zusätzlich zwischen sehr signifikanten ($p \leq 0,01$) und hoch signifikanten Zusammenhängen ($p \leq 0,001$) unterschieden. Die angewendeten Tests zur Prüfung auf Signifikanz waren der Pearson-Chi-Quadrat-Test, der exakte Test nach Fisher und der Mann-Whitney-U-Test. Die verwendeten Boxplot-Diagramme bilden den Medianwert sowie die 25. bis 75. Perzentile ab.

Die Auswertung erfolgte dabei in Zusammenarbeit mit der statistischen Beratungseinheit des Fachbereiches Wirtschaftswissenschaft der Freien Universität Berlin. Beratend zur Seite stand dabei Marcus Groß (Master of Science).

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test wurde angewendet, um Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen unter Zuhilfenahme einer Kreuztabelle zu testen und Rückschlüsse von unserem Patientenkollektiv auf die Grundgesamtheit ziehen zu können. Hierbei wird immer die Hypothese untersucht, es bestehe kein Zusammenhang zwischen den 2 betrachteten Variablen. Dieser Test ist besonders aussagekräftig, wenn die untersuchten Variablen zusammen mindestens 5 Ausprägungen haben. Angewendet wurde er in unserer Studie beispielsweise bei der Prüfung des Zusammenhanges zwischen histopathologischem Untersuchungsergebnis und klinischer Verdachtsdiagnose. Falls in unserer Studie eine Kreuztabelle mit lediglich 4 Feldern untersucht wurde, so kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Dieser stellt keine Voraussetzungen an den Stichprobenumfang und bietet auch bei geringerer Anzahl von Variablenausprägungen sichere Resultate [81].

Der Mann-Whitney-U-Test dient zum Vergleich der Mittelwerte zweier stetiger intervallskalierter und unabhängiger Verteilungen. Dieser Test basiert auf Rang-

platznummern und benötigt im Gegensatz zum T-Test daher keine normal verteilten Variablen. Der beinhaltete U-Test dient zur Prüfung auf Signifikanz eines Zusammenhanges [81]. In unserer Studie konnten so beispielsweise die CRP-Werte beim Vorliegen und Fehlen einer PPI verglichen und auf statistische Signifikanz überprüft werden.

Zur Einschätzung der Güte unserer diagnostischer Tests wurden anhand von Kreuztabellen die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative Vorhersagewert für Histopathologie, Mikrobiologie, CRP-Wert und Leukozytenbestimmung bei der Detektion einer periprothetischen Infektion berechnet. Zusätzlich wurde für verschiedene CRP-Grenzwerte die Effizienz bei der Erkennung von einer PPI ermittelt. Die Effizienz ist dabei eine aus Sensitivität und Spezifität kombinierte Kennzahl, die die Summe aus richtig-positiv und richtig-negativ getesteten Patienten gemessen an der Gesamtzahl der Patienten angibt.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden zusätzlich alle CRP- und Leukozytenwerte in einem ROC-Kurvendiagramm dargestellt. In diesem Diagramm befindet sich des Weiteren eine Diagonale. Laborwerte nahe dieser Diagonale deuten auf einen Zufallsprozess hin. Die Fläche, die sich zwischen Diagonale und ROC-Kurve bildet, wird als AUC (area under the curve) bezeichnet und gilt als Qualitätsmaß für einen Laborwert. Die AUC kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 0,5 der schlechteste Wert ist (Zufallsprozess) und 1 der bestmögliche. Ein Wert größer als 0,75 wird als akzeptables Ergebnis angesehen. Man kann so beispielsweise die Aussagekraft von Laborparametern einordnen und vergleichen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv und operatives Vorgehen

Im Zeitraum zwischen September 2010 und September 2014 wurde an 205 Patienten eine Revisionsdiagnostik am AVK durchgeführt. 125 Patienten von den 205 eingeschlossenen Patienten waren weiblich (61,0 %), während 80 Patienten männlich waren (39,0 %). Der jüngste Patient war zum Untersuchungszeitpunkt 21, der älteste Patient 92 Jahre alt (beides weibliche Patienten). Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 68,9 Jahre ($\pm 11,7$). Die weiblichen Patienten waren im Durchschnitt 69,9 Jahre ($\pm 11,4$), wohingegen das Durchschnittsalter der männlichen Patienten 67,3 ($\pm 12,0$) betrug. In den folgenden Abbildungen 3 und 4 wird die Altersverteilung der Patienten graphisch dargestellt.

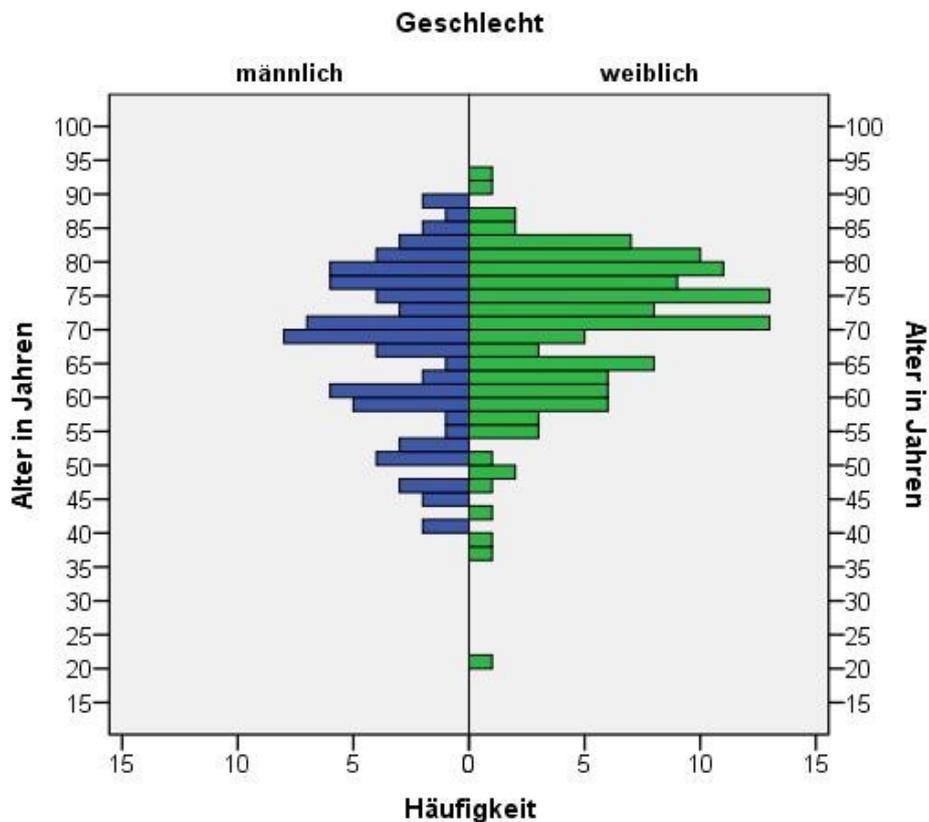


Abbildung 3: Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten dargestellt in einer Bevölkerungspyramide (N = 205).

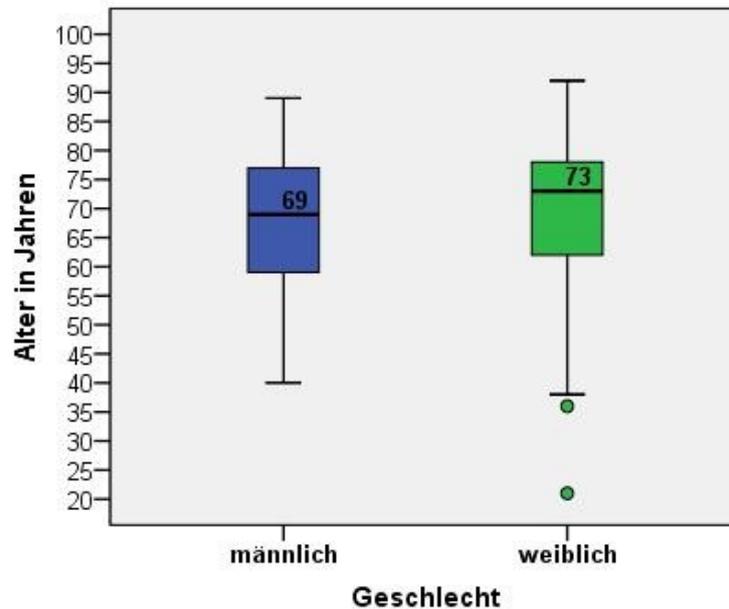


Abbildung 4: Vergleich der Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten dargestellt in einem Boxplot-Diagramm (N = 205).

Bei 110 von 205 Patienten wurde die Revisionsdiagnostik bei unklarem Endoprothesenversagen im Bereich des Kniegelenkes durchgeführt (53,7 %). Das Hüftgelenk war in 89 Fällen betroffen (43,4 %) und das Schultergelenk in 6 Fällen (2,9 %). Das gewählte Wechselintervall war unter anderem abhängig von dem Ergebnis der Revisionsdiagnostik. So wurden bei 56 Patienten bereits nach der Erstuntersuchung eine PPI festgestellt. 29 dieser Patienten (51,8 %) wurden im Verlauf zweizeitig gewechselt, 10 (17,9 %) erhielten einen einzeitigen Wechsel und bei 17 Patienten (30,4 %) wurde versucht die Prothese zu erhalten. Bei den Patienten ohne eine PPI (N = 149) in der Erstuntersuchung, wurde in 81 Fällen ein einzeitiger Prothesenwechsel durchgeführt (54,4 %), in 56 Fällen wurde die Prothese erhalten (37,6 %) und bei 12 Patienten wurde ein zweizeitiges Wechselintervall gewählt (8,1 %). Es bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem gewählten Wechselintervall und dem Vorliegen einer PPI ($p < 0,001$). Insgesamt wurden bei den eingeschlossenen 205 Patienten 308 Operationen durchgeführt. Etwas mehr als die Hälfte dieser Operationen wurde offen (N = 166; 53,9 %) und 142 Operationen (46,1 %) perkutan durchgeführt. Die folgende Abbildung 5 zeigt die Anzahl der Operationen pro Gelenk und das hierbei jeweils gewählte Wechselintervall. Etwas mehr als die Hälfte der Prothesenwechsel am Hüftgelenk (51,2 %) wurden ein-

zeitig durchgeführt, während im Bereich des Kniegelenkes dieser Anteil geringer war (40,0 %). Ein Prothesenerhalt konnte am Hüftgelenk in 22,5 % der Operationen durchgeführt werden, wohingegen am Kniegelenk dies das häufigste Vorgehen war (46,4 %). Nach Anwendung des Pearson-Chi-Quadrat-Testes ergab sich ein p-Wert von 0,002 und damit ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen dem operierten Gelenk und dem gewählten Wechselintervall.

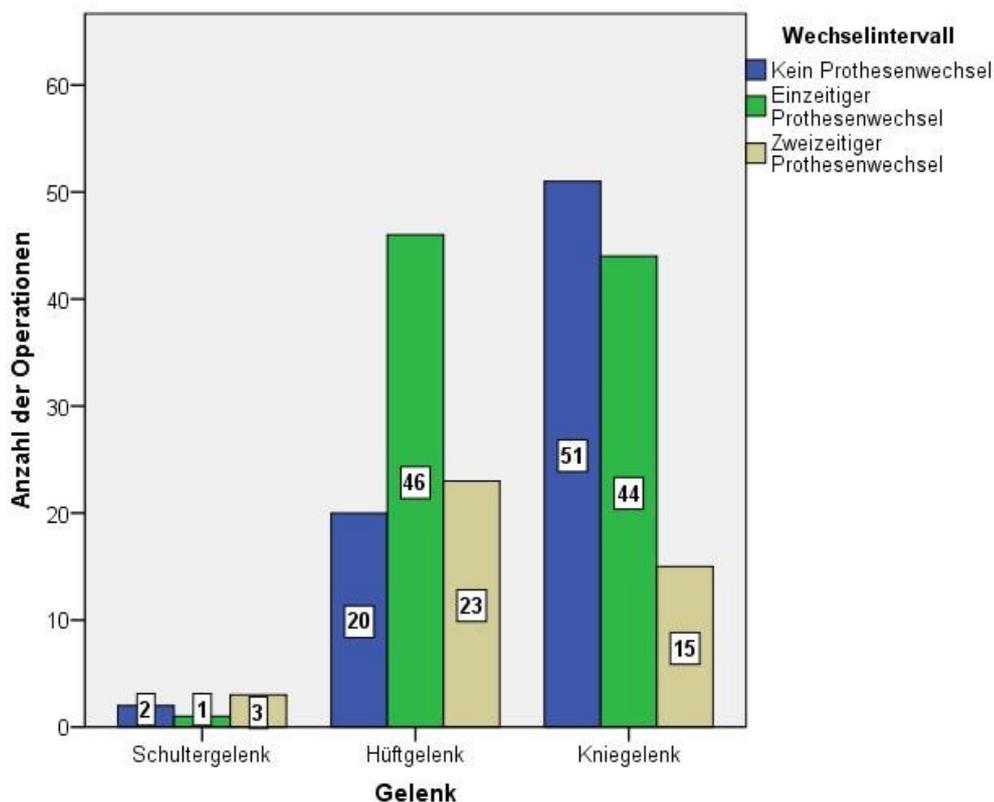


Abbildung 5: Anzahl der Operationen pro Gelenk und gewähltem Wechselintervall (N = 205).

3.2 Ersteinschätzung des unklaren Endoprothesenversagens

Den 205 eingeschlossenen Patienten wurde bei der Erstuntersuchung in der Facharztsprechstunde oder in der Rettungsstelle des AVK jeweils eine klinische Verdachtsdiagnose zugeordnet. Wie in der folgenden Abbildung 6 ersichtlich, war bei 73 der Patienten Schmerz das einzige Symptom des unklaren Endoprothesenversagens. Hier fehlten klinische Infektionszeichen und Auffälligkeiten

im Röntgenbild, die für eine Lockerung sprachen. 53 Patienten hatten im Röntgenbild Lockerungszeichen bei fehlenden Infektionszeichen und wurden daher als aseptische Prothesenlockerung eingeteilt. Bei 51 Patienten wurde schon initial der Verdacht auf eine periprothetische Infektion geäußert. 12 Patienten fielen mit einer stark eingeschränkten Beweglichkeit auf und wurden daher als AF eingeteilt. Bei 16 Patienten erfolgte die Erstvorstellung bereits mit einem Spacer.



Abbildung 6: Verteilung der klinischen Verdachtsdiagnose bei Erstvorstellung der Patienten. Darstellung in einem Balkendiagramm (N = 205).

3.3 Die laborchemischen Untersuchungsergebnisse

Bei allen eingeschlossenen Patienten erfolgte präoperativ eine Blutentnahme, hier wurden u. a. der CRP-Wert (in mg/l) und der Leukozytenwert (pro nl Blut) bestimmt. Zur Auswertung lagen 307 CRP-Werte und 305 Leukozytenwerte von 308 Untersuchungen vor. Die einzelnen fehlenden Werte ließen sich auf Fehler bei der Blutentnahme oder eine inkorrekte Laboranforderung zurückführen. Der CRP-Wert war in 149 Untersuchungen normwertig (48,5 %) und in etwas mehr als der Hälfte der Fälle erhöht (≥ 5 mg/l in 158 Fällen). Die folgende Abbildung

zeigt die Verteilung der CRP-Werte nach Einordnung in Gruppen. Der höchste gemessene CRP-Wert lag bei 366,6 mg/l und der Mittelwert aller Untersuchungen bei 22,6 (\pm 49,8). Der Medianwert hingegen lag tiefer bei 5,2.

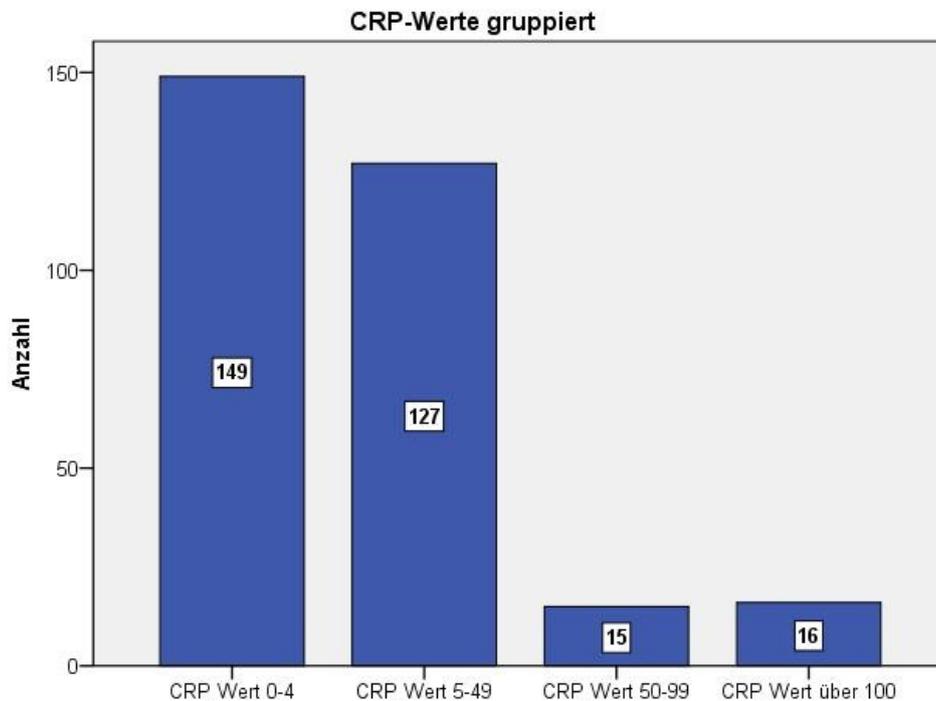


Abbildung 7: Anzahl der CRP-Werte nach Gruppierung, dargestellt in einem Balkendiagramm (N = 307; Einheit stets mg/l).

Die Bestimmung des Leukozytenwertes ergab in der Mehrzahl der 305 Fälle einen Wert im Normbereich (in 269 Fällen $<$ 10,5 Leukozyten/nl Blut; 88,2 %). In 36 Untersuchungen (11,8 %) lag eine Leukozytose vor. Der höchste gemessene Leukozytenwert betrug 23,1 /nl und der Mittelwert aller Untersuchungen war 7,8 /nl (\pm 2,4). Der Medianwert betrug 7,4 /nl.

3.4 Die mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse

Die mikrobiologische Bebrütung der entnommenen Biopate ergab bei 248 Operationen kein Wachstum von Bakterien. In 42 Operationen konnte ein Erreger nachgewiesen werden; es kam also zu einem monomikrobiellen Wachstum. Bei 18 Operationen kam es zu einem polymikrobiellen Wachstum, das heißt, es konnten mindestens 2 Erreger angezüchtet werden. Die prozentuale Verteilung dieser Ergebnisse zeigt das folgende Kreisdiagramm (siehe

Abbildung 8). Das gesamte Erregerspektrum umfasste in 60 positiven mikrobiologischen Biopaten 26 verschiedene Erreger. Eine graphische Darstellung aller nachgewiesenen Erreger ist im Anhang hinterlegt.

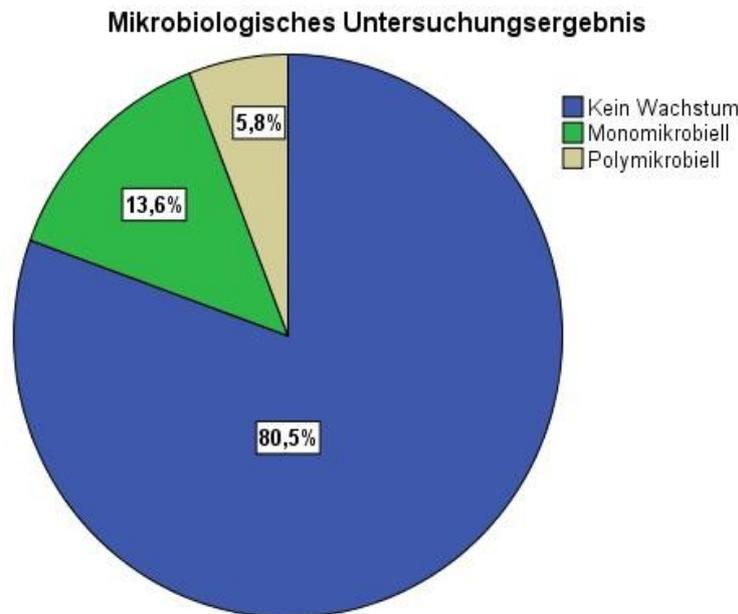


Abbildung 8: Darstellung der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse in einem Kreisdiagramm (N = 308).

In der folgenden Abbildung 9 ist das zusammengefasste Erregerspektrum in einem Kreisdiagramm dargestellt. Da es bei 18 Operationen zu einem polymikrobiellen Wachstum kam, waren die verschiedenen Erreger insgesamt 85-mal nachweisbar. Den Hauptanteil bildeten dabei die KNS, die in 39 Biopaten nachweisbar waren. Staph. epidermidis wurde innerhalb dieser Erregergruppe in 17 Fällen nachgewiesen und stellte damit den größten Anteil dar. Im Gegensatz dazu wurden Koagulase-positive Staphylokokken (Staph. aureus) in 10 Biopaten nachgewiesen. In 3 dieser 10 Biopate wuchs ein Methicillin-resistenter Staph. aureus (MRSA). Streptokokken konnten in 11 Biopaten nachgewiesen werden, am häufigsten hierbei der grampositive Streptokokkus agalactiae (in 4 Biopaten). Die weiteren nachgewiesenen Erreger waren Enterokokken in 6, Escherichia coli in 5, Propionibacterium acnes in 4 und Pseudomonas aeruginosa in 3 Biopaten. Weitere Erreger traten nur vereinzelt auf. Zu erwähnen sind hierbei Pasteurella multocida, die durch Katzenkratzer

als Zoonose eine PPI am Kniegelenk verursachten. Andere nachgewiesene Erreger waren *Finnegoldia magna*, *Prevotella species pluralis* und *Morganella morganii subspecies*.

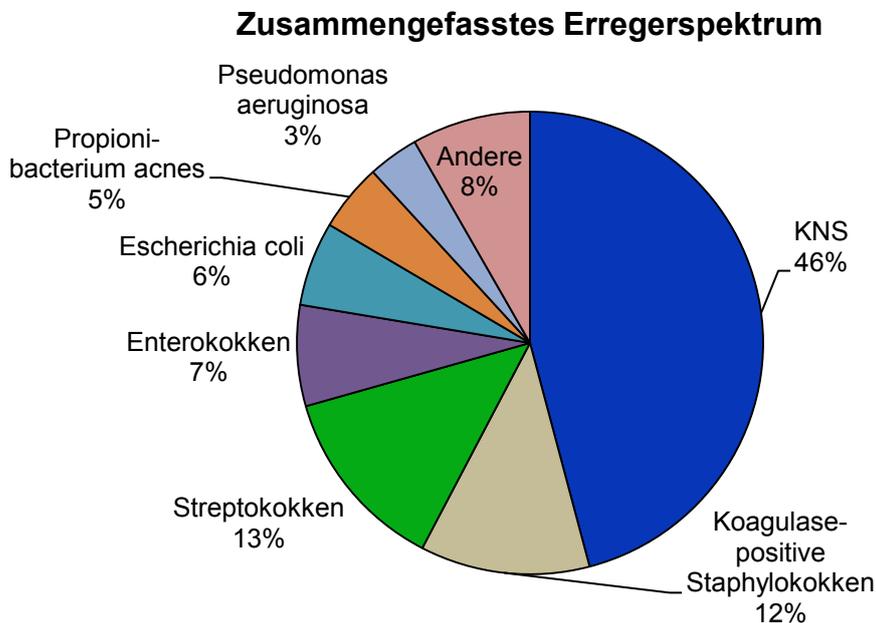


Abbildung 9: Zusammengefasstes Erregerspektrum der mikrobiologischen Untersuchung in Prozent (N = 85).

Es wurden anschließend alle 60 positiven mikrobiologischen Biopate auf eine eventuell vorhandene Kontamination überprüft. Es fielen hierbei 11 Biopate auf, die die Definitionskriterien für das Vorliegen einer Kontamination erfüllten. Eine 12. positive Biopsie wurde trotz infektiösen histopathologischen Ergebnisses ebenfalls als Kontamination gewertet, da der nachgewiesene Erreger in dem vorangegangenen polymikrobiellen Erregerspektrum und auch in den folgenden Biopaten nicht mehr nachgewiesen wurde. Insgesamt wurden also 12 von 60 positiven Biopaten als kontaminiert gewertet (20,0 %). Die hier nachgewiesenen Erreger waren in absteigender Häufigkeit: KNS (u.a. Staph. Epidermidis und Staph. capitis) in 75,0 % der Fälle (9 von 12 Biopaten), Propionibacterium acnes in 2 von 12 Biopaten und in einem Biopat Strept. anginosus. Es bestand trotz des hohen Anteils an KNS kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Kontamination und den KNS als Verursachern ($p = 0,134$).

3.5 Die histopathologischen Untersuchungsergebnisse

Die histopathologische Untersuchung der eingeschickten Biopate ergab bei 79 Operationen eine Neosynovialitis bzw. periprotetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I; 25,7 %). Bei 69 Operationen wurde eine Membran vom infektiösen Typ (Typ II; 22,4 %) und bei 12 Operationen eine Membran vom Mischtyp (abriebinduziert und infektiös; Typ III; 3,9 %) nachgewiesen. Eine Membran vom Indifferenztyp lag bei 55 Operationen vor (nicht abriebinduziert und nicht infektiös; Typ IV; 17,9 %). Bei 29 Operationen entsprach das histopathologische Bild einer Endoprothesen-induzierten AF (9,4 %). Eine Perispacermembran lag bei 43 Operationen vor (14,0 %) und bei 21 Operationen konnte das eingeschickte Probenmaterial nicht weiter differenziert werden (6,8 %). Die Anzahl der unterschiedlichen Membrantypen wird in der folgenden Abbildung 10 dargestellt. 20 der nicht differenzierten Proben traten bei perkutanen Operationen auf. Bei offenen Operationen war nur in einem Fall das Probenmaterial nicht repräsentativ (4,8 %). Nach Anwendung des Pearson-Chi-Quadrat-Testes und des exakten Testes nach Fisher konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen der Operationsart (offen oder perkutan) und dem Auftreten von nicht differenzierten Proben gezeigt werden.

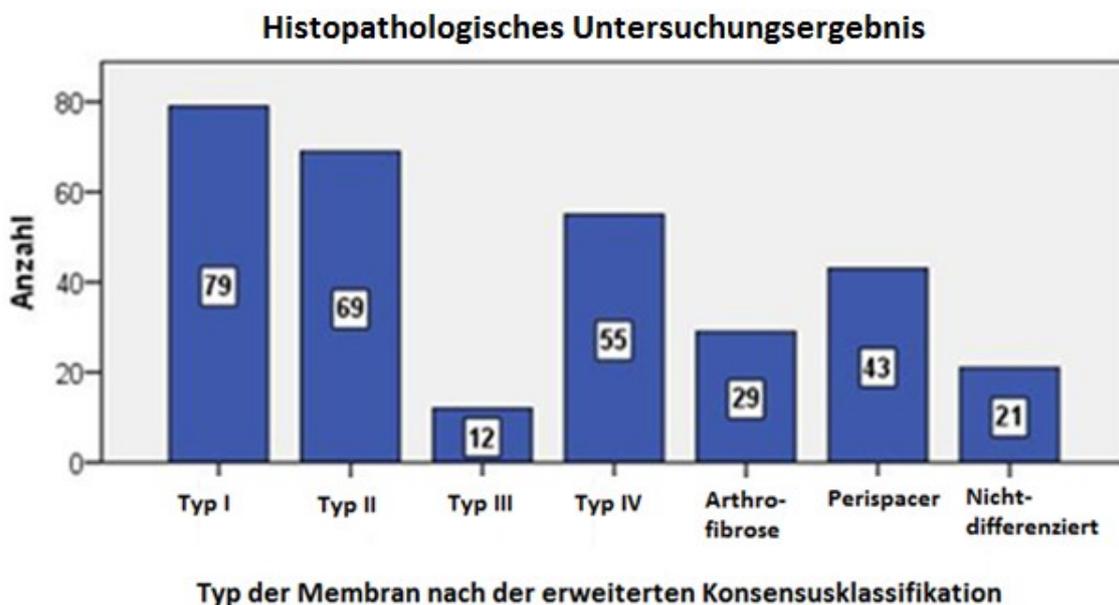


Abbildung 10: Verteilung der unterschiedlichen Membrantypen dargestellt in einem Balkendiagramm (N = 308).

3.6 Die Detektion von periprothetischen Infektionen

Nach Anwendung der in der Einleitung vorgestellten Diagnosekriterien für das Vorliegen einer PPI, wurden alle 308 durchgeführten Operationen auf das Vorhandensein einer PPI geprüft. In 218 der 308 durchgeführten Operationen lag keine PPI vor, in 90 Operationen traf mindestens eines der angegebenen Diagnosekriterien zu, so dass von einer PPI ausgegangen wurde (siehe Abbildung 11).

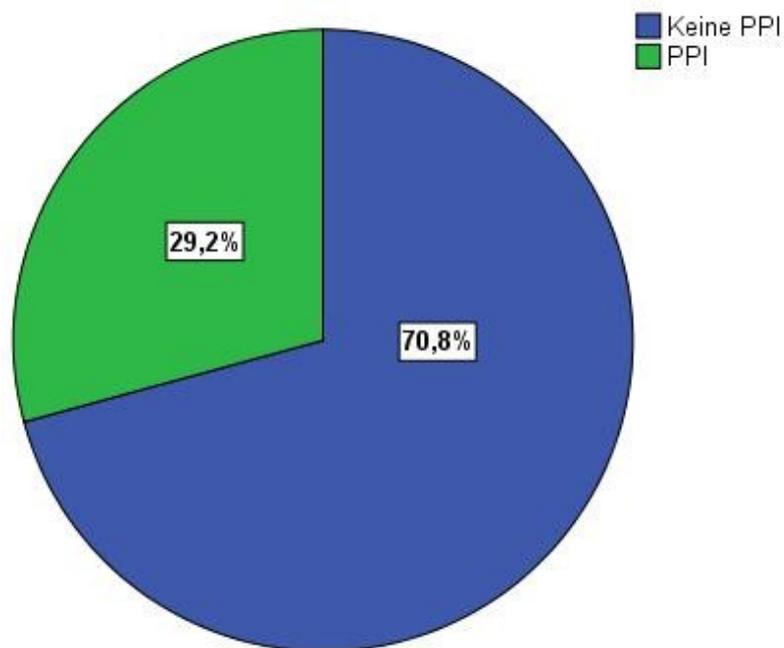


Abbildung 11: Anteil der periprothetischen Infektionen an allen durchgeführten Operationen, dargestellt in einem Kreisdiagramm (N = 308).

3.6.1 Validität der Mikrobiologie und Histopathologie

Die mikrobiologische Probenuntersuchung ergab bei 49 der periprothetischen Infektionen die korrekte Detektion eines Erregers, bei 41 PPIs konnte jedoch kein Wachstum von Bakterien nachgewiesen werden. Bei 207 Untersuchungen, in denen keine Infektion vorlag, war sie negativ, jedoch lieferte sie in 11 Fällen falsch-positive Untersuchungsergebnisse (siehe Tabelle 3). Dies ergab eine Sensitivität der mikrobiologischen Probenuntersuchung von 54,4 %, die Spezifität lag bei 95,0 %. Der Vorhersagewert lag bei 81,2 %, während der negative Vorhersagewert bei 83,5 % lag. Der Zusammenhang zwischen mikrobiolog-

ischen Untersuchungsergebnis und dem Vorliegen einer PPI war statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 3: Zusammenhang zwischen der Mikrobiologie und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 308).

	Mikrobiologie negativ	Mikrobiologie positiv	N
Keine PPI	207	11	218
Periprothetische Infektion	41	49	90
N	248	60	308

Die histopathologische Begutachtung ergab in 81 Biopaten eine Membran vom infektiösen Typ oder Mischtyp (Typ II oder III), die beide bei einer PPI zu finden sind. In 206 Biopaten wurde eine nicht infektiöse periprothetische Membran nachgewiesen (Typ I, IV, AF oder SPANO) und in 21 Biopaten wurden keine Anteile der periprothetischen Membran oder Neosynovialitis gefunden. Nach Anwendung einer Kreuztabelle (siehe Tabelle 4) konnte für die Histopathologie eine Sensitivität von 88,9 % und eine Spezifität von 99,5 % zur Detektion von einer PPI berechnet werden. Der positive prädiktive Wert (PPW) lag bei 98,8 %, der negative Vorhersagewert lag bei 95,1 %. Es lag ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem histopathologischen Untersuchungsergebnis und dem Vorhandensein einer PPI vor ($p < 0,001$).

Tabelle 4: Zusammenhang zwischen der Histopathologie und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 287).

	Nicht infektiöse Membran	Infektiöse Membran (Typ II oder III)	N
Keine PPI	196	1	197
Periprothetische Infektion	10	80	90
N	206	81	287

Anschließend wurde die Fragestellung beantwortet, wie oft bei einer Typ II- oder Typ III-Membran auch ein Erreger in der mikrobiologischen Probenuntersuchung nachgewiesen werden konnte und ob ein statistisch signifikanter Zu-

sammenhang bestand. Dies wird in einem gruppierten Balkendiagramm dargestellt (siehe Abbildung 12). Bei 39 von 81 Membranen vom Typ II oder III konnte in der Mikrobiologie ein Erreger nachgewiesen werden (48,1 %). In etwas mehr als der Hälfte der Fälle (51,9 %) der restlichen 42 Membranen wurde kein Erreger nachgewiesen. Von den 206 nicht infektiösen Membranen waren in 186 Fällen das Ergebnis der Mikrobiologie ebenfalls negativ (90,3 %), jedoch in 20 Fällen positiv (9,7 %). Nach Anwendung des exakten Testes nach Fisher bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$) zwischen dem Ergebnis der Mikrobiologie und dem Vorliegen einer infektiösen oder nicht infektiösen periprothetischen Membran.

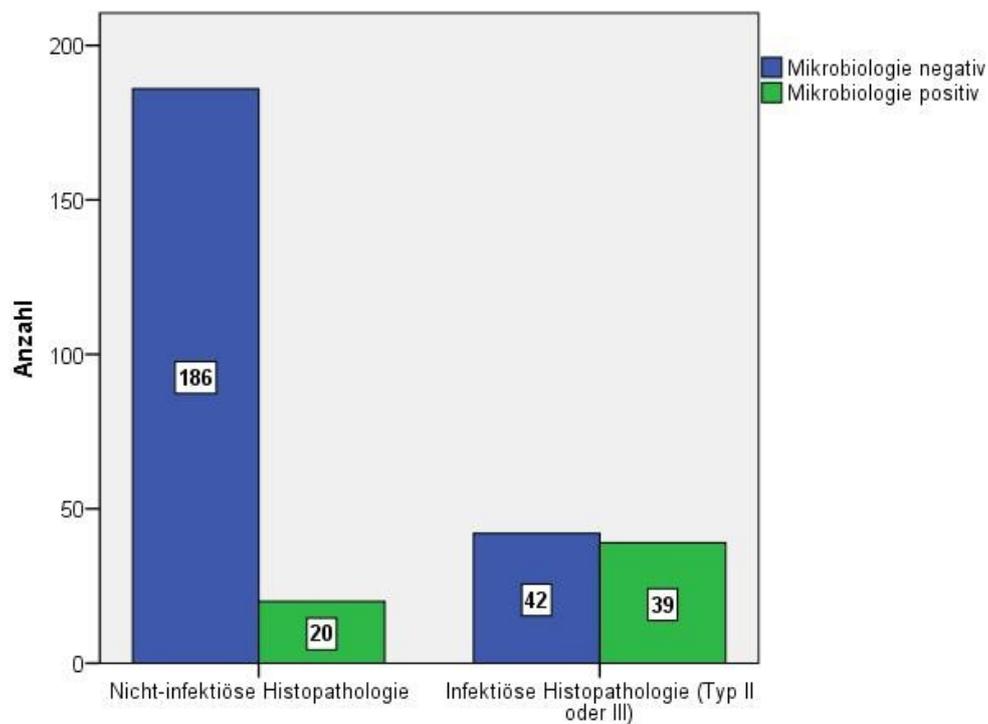


Abbildung 12: Anzahl der positiven und negativen mikrobiologischen Proben bei infektiöser und nicht infektiöser Histopathologie, dargestellt in einem gruppiertem Balkendiagramm (N = 287).

3.6.2 Einfluss einer periprothetischen Infektion auf CRP- und Leukozytenwerte

Beim Vorliegen einer PPI erhöhte sich der gemessene CRP-Mittelwert von 10,8 mg/l ($\pm 22,2$; Median 3,5 mg/l) auf 51,6 mg/l ($\pm 78,9$; Median 21,9 mg/l).

Die folgende Abbildung 13 gibt die unterschiedliche Verteilung der CRP-Werte bei Fehlen oder Vorliegen einer PPI wieder. Dieser Unterschied ist nach Anwendung des Mann-Whitney-U-Testes hoch signifikant ($p < 0,001$).

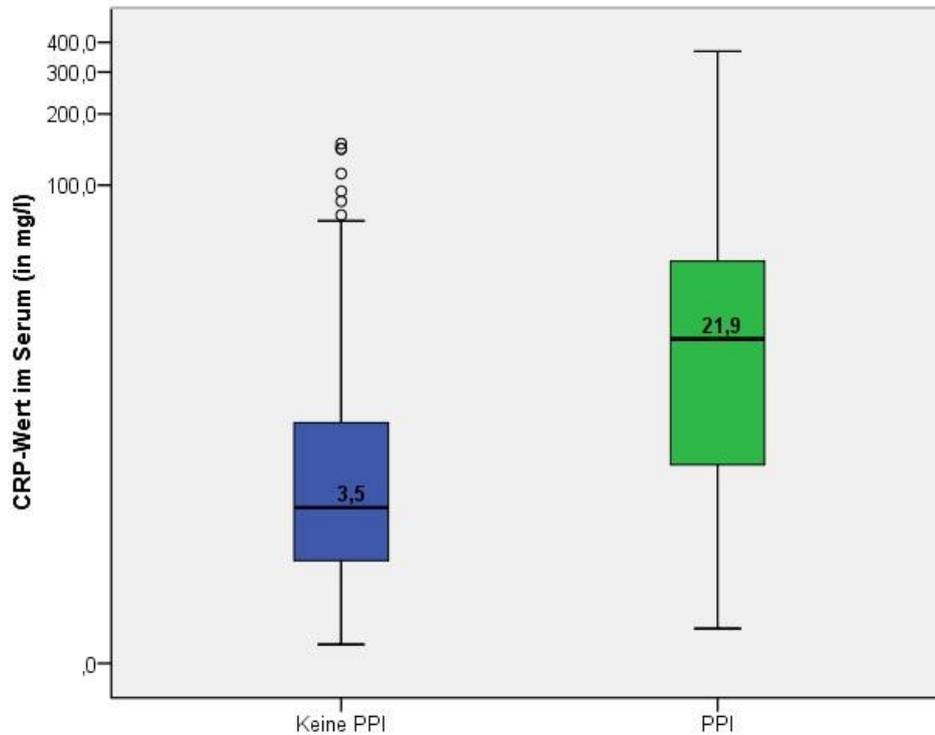


Abbildung 13: Vergleich der Verteilung der CRP-Werte bei Fehlen oder Vorliegen einer PPI in einem Boxplot-Diagramm (N = 307). Die Ordinate wurde zur besseren Veranschaulichung logarithmiert.

Nach Auswertung der gemessenen Leukozytenwerte (N = 305) ergab sich auch eine Erhöhung des Mittelwertes der Leukozyten beim Vorliegen einer PPI von 7,6 /nl ($\pm 2,0$; Median 7,3 /nl) auf 8,4 /nl ($\pm 3,2$; Median 7,8 /nl). Patienten mit PPI hatten also eine geringe, jedoch signifikante Erhöhung ($p = 0,046$) der Leukozytenzahl (siehe Abbildung 14).

3.6.3 Validität des CRP- und Leukozytengrenzwertes

Der gemessene CRP-Wert war bei etwas mehr als der Hälfte der Untersuchungen erhöht (51,5 %; N = 158). In einem Fall wurde der CRP-Wert nicht bestimmt.

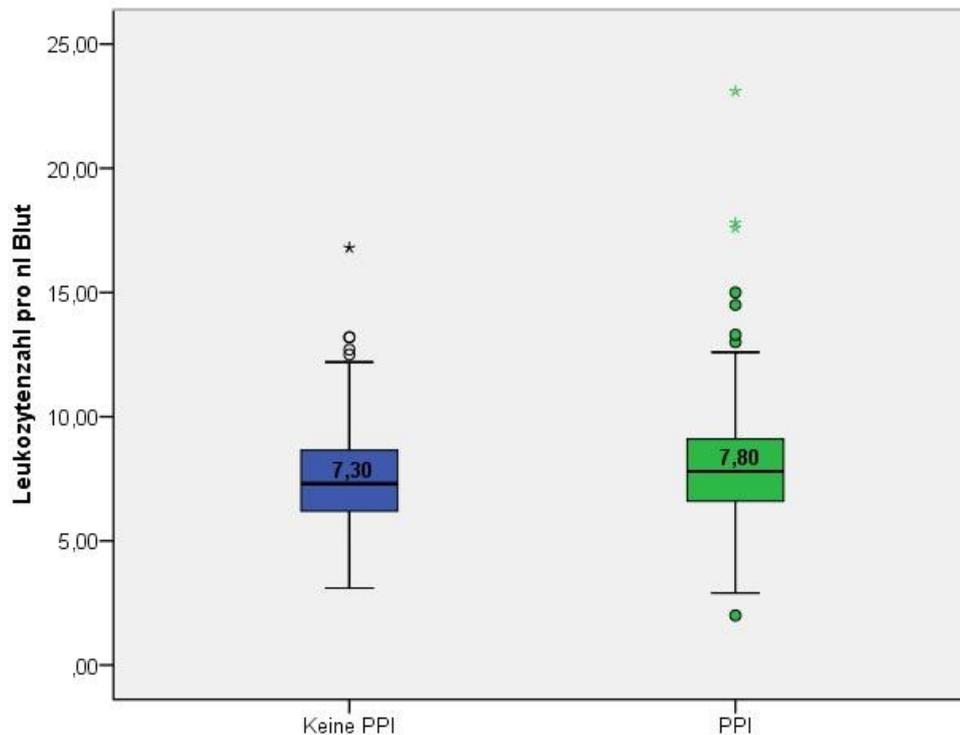


Abbildung 14: Vergleich der Verteilung der Leukozyten-Werte bei Fehlen oder Vorliegen einer PPI in einem Boxplot-Diagramm (N = 305).

Unter Zuhilfenahme einer Kreuztabelle (siehe Tabelle 5) konnte für die CRP-Erhöhung (> 5 mg/l) eine Sensitivität von 78,7 % und eine Spezifität von 59,6 % ermittelt werden (PPW 44,3 % und negativer Vorhersagewert 87,2 %). Zwischen den Variablen PPI (ja oder nein) und CRP-Erhöhung (ja oder nein) bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$).

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 307).

	CRP-Wert normal	CRP-Wert über 5,0 mg/l	N
Keine PPI	130	88	218
Periprothetische Infektion	19	70	89
N	149	158	307

Bei 36 Untersuchungen lag (11,8 %) eine Leukozytose vor ($> 10,5$ /nl). In 269 Fällen war der Leukozytenwert normwertig. Bei 3 durchgeführten Operationen wurde im Vorfeld der Leukozytenwert nicht bestimmt. Der Leukozytenwert war bei 17 Untersuchungen, in denen eine PPI vorlag, erhöht (siehe Tabelle 6). Die Sensitivität der Leukozytenbestimmung lag bei 19,1 %, während die Spezifität bei 91,2 % lag. Der Vorhersagewert lag bei 47,2 % und der negative Vorhersagewert bei 73,2 %. Auch zwischen diesen beiden Variablen bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,011$).

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen dem Leukozytenwert und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 305).

	Normwertige Leukozyten	Leukozytose	N
Keine PPI	197	19	216
Periprothetische Infektion	72	17	89
N	269	36	305

3.6.4 Effizienz und ROC-Kurve verschiedener CRP-Grenzwerte

Nach Bestimmung der Sensitivität und Spezifität für den CRP-Grenzwert 5 mg/l, sollte für diesen und andere Grenzwerte (5; 10; 20; 30; 40; 50 mg/l) die Effizienz ermittelt werden (siehe Tabelle 7). Die höchste Effizienz erreichte man nach Anwendung eines CRP-Grenzwertes von 30 mg/l (78,8 %) und die niedrigste beim Grenzwert 5 mg/l (65,1 %). Der CRP-Grenzwert 30 mg/l lieferte bei 307 Untersuchungen 202 richtig-negative und 40 richtig-positive Testergebnisse.

Tabelle 7: Effizienz zur Detektion einer PPI verschiedener CRP-Grenzwerte (N = 307).

CRP-Grenzwert in mg/l	Effizienz in %
5	65,1
10	74,6
20	77,9
30	78,8
40	75,9
50	74,6

Es wurde unter Nutzung zweier Grenzwertoptimierungskurven (ROC-Kurven) für alle CRP- und Leukozytenwerte die zugehörige Sensitivität und Falsch-Positiv-Rate in der folgenden Abbildung 15 dargestellt. Der daraufhin ermittelte AUC-Wert war für die CRP-Werte 0,79, wohingegen er bei den Leukozytenwerten niedriger war und 0,57 betrug. Die höchste Sensitivität und Spezifität zur Detektion einer PPI erhielt man bei Anwendung des CRP-Grenzwertes 13 mg/l (Sensitivität 64,0 % und Spezifität 83,0 %).

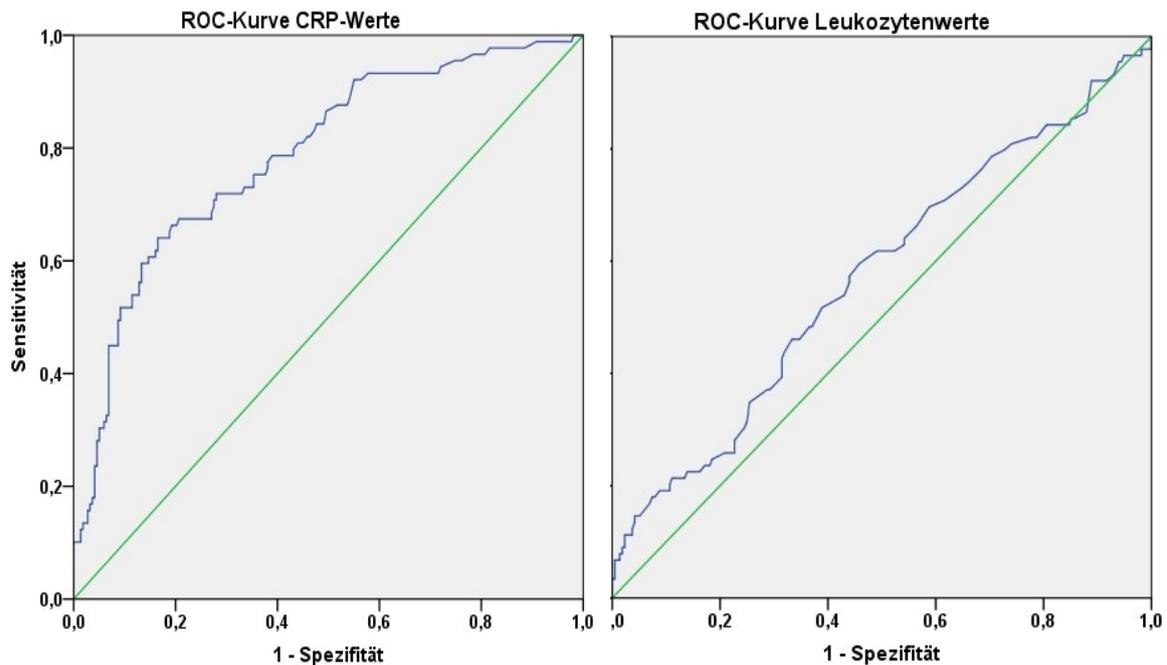


Abbildung 15: Darstellung der CRP-Werte (blaue Kurve links) und der Leukozytenwerte (blaue Kurve rechts) in 2 ROC-Kurven (N = 307 links und 305 rechts).

3.6.5 Alter als Risikofaktor für eine periprothetische Infektion

Die Altersverteilung der 205 eingeschlossenen Patienten wurde in Abhängigkeit vom Vorliegen oder Fehlen einer PPI untersucht. Es wurde vermutet, dass Patienten mit einer PPI im Durchschnitt älter sind als Patienten ohne eine PPI. 149 der Patienten hatten nach Beendigung der Revisionsdiagnostik keine PPI. Ihr Durchschnittsalter lag bei 68,5 Jahren ($\pm 10,9$; Median 71,0 Jahre). Die restlichen 56 Patienten die nach Abschluss der Revisionsdiagnostik die Kriterien für das Vorliegen einer PPI erfüllten, waren mit durchschnittlich 70,0 Jahren ($\pm 13,6$; Median 73,5 Jahre) zwar etwas älter, dieser Unterschied war

jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,173$; siehe Abbildung 16). Es bestand in unserem Patientenkollektiv also kein signifikanter Altersunterschied zwischen den Patienten mit und ohne PPI.

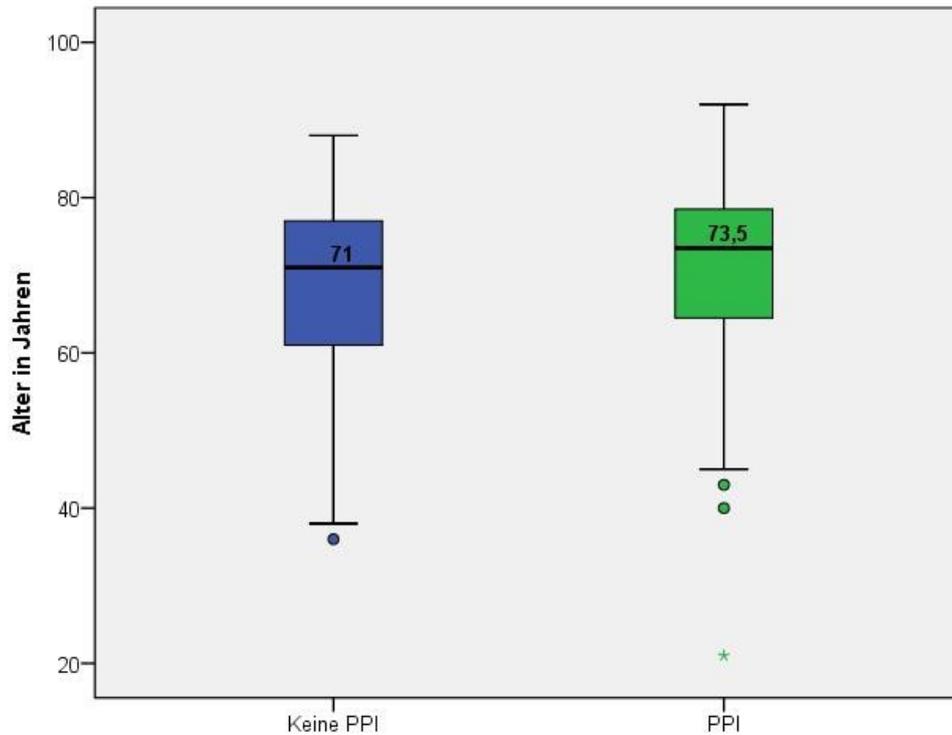


Abbildung 16: Darstellung des Patientenalters in Abhängigkeit vom Vorliegen einer PPI, dargestellt in einem Boxplot-Diagramm (N = 205).

3.7 Übereinstimmung Ersteinschätzung und Histopathologie

Als nächster Schritt wurde untersucht, wie häufig die präoperativ aufgestellte klinische Verdachtsdiagnose mit dem tatsächlichen Ergebnis der histopathologischen Untersuchung übereinstimmte. Es wurden dazu die Ergebnisse der histopathologischen Erstuntersuchung und Verdachtsdiagnose für alle 205 Patienten in einer Kreuztabelle gegenübergestellt (siehe Tabelle 8). Bei Patienten, die initial nur über Schmerzen klagten (N = 73) und keinen Hinweis für eine aseptische Lockerung oder infektiöses Geschehen boten, lag in 55 Fällen eine Typ I- oder Typ IV-Membran vor (75,3 %). In 10 Fällen lag eine Membran mit arthrofibrotischen Merkmalen vor (13,7 %) und in jeweils 4 Fällen

lag entweder eine infektiöse Typ II-Membran oder ein nicht differenzierbares Gewebe vor (je 5,5 %). Bei 53 Patienten wurde zur Erstuntersuchung der Verdacht auf das Vorliegen einer aseptischen Lockerung gestellt. 24 dieser Patienten hatten in der histopathologischen Untersuchung dann auch eine Membran vom Typ I (45,3 %). Jedoch lag bei 9 dieser Patienten eine infektiöse periprotetische Membran vor (Typ II oder Typ III; 17,0 %). In 51 Fällen wurde zur Erstuntersuchung der Verdacht auf das Vorliegen einer PPI geäußert. Die histopathologische Untersuchung ergab hierbei in 36 Fällen (70,6 %) die Bestätigung mit einer infektiösen Membran vom Typ II oder III. Die Verdachtsdiagnose AF wurde zur Erstuntersuchung bei 12 Patienten gestellt. Diese Vermutung konnte in 10 Fällen (83,3 %) per histopathologischer Untersuchung bestätigt werden und erreichte damit den höchsten Anteil richtig gestellter Verdachtsdiagnosen. War zur Erstuntersuchung bereits ein Spacer im betroffenen Gelenk vorhanden (N = 16), so lag in 10 Fällen eine Perispacermembran ohne Infektpersistenz vor (62,5 %) und in 4 Fällen eine Infektpersistenz (25 %). Bei den restlichen 2 Fällen konnte das Gewebe nicht weiter differenziert werden. Zwischen den Variablen klinische Verdachtsdiagnose und histopathologisches Untersuchungsergebnis, mit ihren genannten Ausprägungen, bestand nach statistischer Testung ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p < 0,001$).

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der klinischen Verdachtsdiagnose und dem Ergebnis der Histopathologie bei Erstuntersuchung, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 205).

		Histopathologisches Untersuchungsergebnis							N
		Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	AF	SPANNO	Nicht-differenz. Gewebe	
Klinische Verdachtsdiagnose	Schmerz	27	4	0	28	10	0	4	73
	Aseptische Lockerung	24	6	3	12	2	0	6	53
	PPI	4	31	5	5	2	0	4	51
	AF	0	0	0	1	10	0	1	12
	Spacer	0	4	0	0	0	10	2	16
N		55	45	8	46	24	10	17	205

3.8 Klinisches Outcome und mögliche Einflussfaktoren

Im letzten Schritt erfolgte eine Einschätzung des klinischen Verlaufsergebnisses, um zwischen einem Erfolg (gutes klinisches Outcome nach Durchführung der Revisionsdiagnostik) und Misserfolg (schlechtes klinisches Outcome) zu unterscheiden. Von den 205 eingeschlossenen Patienten erhielten 61 Patienten (29,8 %) mehr als eine operative Revisionsdiagnostik. Nur hier war eine Beurteilung des Verlaufes möglich und die Fallzahl damit geringer als in den vorangegangenen Untersuchungen (N = 61). 46 dieser 61 Patienten wurden nach Anwendung der in Tabelle 2 erwähnten Kriterien als Verlauf mit einem guten klinischen Outcome gewertet (75,4 %). Die restlichen 15 Patienten hatten hingegen ein schlechtes Outcome (24,6 %).

Zur Beurteilung der Abhängigkeit des Outcomes von möglichen Einflussfaktoren wurden verschiedene Variablen ausgewählt (Alter und Geschlecht der Patienten, periprothetische Membran vom Typ II oder III, PPI, positives mikrobiologisches Untersuchungsergebnis, gewähltes Wechselintervall, CRP-Anstieg und Leukozytose) und in einer Kreuztabelle dem Ergebnis des Outcomes gegenübergestellt. Die Prüfung auf statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Variablen erfolgte mittels des passenden Testes (Mann-Whitney-U-Test, Pearson-Chi-Quadrat-Test und exakten Test nach Fischer).

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und dem Ergebnis des Outcomes nachgewiesen werden ($p = 0,268$). Auch das Geschlecht der Patienten hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Outcome ($p = 0,129$). Ebenso konnte bei einem nicht differenzierten histopathologischen Ergebnis ($p = 0,555$) und bei dem Ergebnis der mikrobiologischen Probenuntersuchung (positive oder negative mikrobiologische Probe, $p = 0,260$) kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit dem Ergebnis des Outcomes ermittelt werden. Die ermittelten p-Werte für den Zusammenhang zwischen Laborparametern und Ergebnis des Outcomes (CRP über 5 mg/l; $p = 0,093$ und 30 mg/l; $p = 0,113$ sowie Leukozytose; $p = 0,445$) lagen ebenfalls über dem gewählten statistischen Signifikanzniveau.

Anders verhielt es sich bei dem Vorliegen einer periprothetischen Membran vom Typ II oder Typ III in der Histopathologie. Die Gesamtzahl der untersuchten Patienten war hier etwas geringer, da bei 7 von 61 Patienten in der Erstuntersuchung eine nicht differenzierte Membran vorlag (N = 54). Von 13 Patienten mit einem schlechten Outcome, hatten 11 in der histopathologischen Probenuntersuchung eine periprothetische Membran vom Infektions- oder Mischtyp (84,6 %). Es konnte ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen dem Outcome und dem Vorliegen einer periprothetischen Membran vom Typ II oder III nachgewiesen werden ($p = 0,002$). Ein ebenfalls sehr signifikanter Zusammenhang bestand zwischen dem Vorliegen einer PPI und dem Outcome ($p = 0,007$). 11 der 15 Patienten mit einem schlechten Outcome hatten initial eine PPI (73,3 %).

Zwischen dem gewählten operativen Wechselintervall und dem Outcome bestand nach Testung mittels Pearson-Chi-Quadrat-Testes ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($p = 0,009$). Hier konnte unter anderem gezeigt werden, dass ein Großteil der Patienten mit schlechtem Outcome einen zweizeitigen Prothesenwechsel erhielten (80,0 %, siehe folgende Tabelle 9).

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem gewählten Wechselintervall und dem Outcome, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 61).

		Wechselintervall			N
		Kein Prothesenwechsel	Einzeitiger Prothesenwechsel	Zweizeitiger Prothesenwechsel	
Outcome	Erfolgreicher Verlauf	9	21	16	46
	Misserfolg, Infektpersistenz	1	2	12	15
N		10	23	28	61

4 Diskussion

Die Diagnostik des unklaren Endoprothesenversagens gestaltet sich für den behandelnden Arzt schwierig. Es existiert eine Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungen, deren Notwendigkeit und Aussagekraft teils unterschiedlich in der Literatur bewertet werden [84, 94]. Konsens scheint zu bestehen, dass die Diagnostik des unklaren Endoprothesenversagens verschiedene Ansätze verfolgen sollte [39, 40, 53, 70]. Welche und wie viele Untersuchungen notwendig und wie deren Ergebnisse zu interpretieren sind, wird in den behandelnden Kliniken jedoch unterschiedlich gehandhabt [55, 62]. Auch die Definition einer PPI und nach welchem Regime diese zu behandeln ist, wird oftmals noch standortspezifisch beurteilt. Diese Mannigfaltigkeit an diagnostischen und therapeutischen Vorgehensweisen führt in der Revisionsendoprothetik und vor allem bei periprothetischen Infektionen zu teils unbefriedigenden Ergebnissen [79].

Die in unserer Klinik durchgeführte Studie umfasst verschiedene Informationen zum Patientenkollektiv, zur jeweils durchgeführten Operation, Ergebnisse der histopathologischen, mikrobiologischen und laborchemischen Untersuchung sowie eine Outcome-Beurteilung. Diese Ergebnisse sollen zusammengefasst wiedergegeben und interpretiert werden. Es soll geklärt werden, welche durchgeführten Untersuchungen die besten Ergebnisse bei der Diagnostik des unklaren Endoprothesenversagens erreichen. Die gesammelten Ergebnisse werden anschließend mit anderen in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen verglichen. Es folgt später eine selbstkritische Einschätzung der durchgeführten Studie und ihrer Limitationen. Als letzte Punkte folgen ein Fazit sowie ein Ausblick auf zukünftige Entwicklungen.

4.1 Das eingeschlossene Patientenkollektiv

Die in unserer Klinik durchgeführte monozentrische, retrospektive Studie zur Revisionsdiagnostik bei Patienten mit unklarem Endoprothesenversagen schloss 308 Untersuchungen über einen Zeitraum von 4 Jahren (2010 bis 2014) an 205 Patienten ein. Diese sehr große Zahl an eingeschlossenen Patienten

erhöht die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse. Sie ist nicht zuletzt auf den Status der Klinik als zertifiziertes Endoprothesenzentrum der Maximalversorgung zurückzuführen. Lediglich die Studien von Morawietz et al. aus den Jahren 2004 und 2006 verfügen über eine ähnlich große Anzahl an Untersuchungsergebnissen (268 bzw. 370 periprothetische Membranen) [57, 58]. Andere Studien, die diese Thematik behandeln, analysieren hingegen deutlich kleinere Fallzahlen [21, 44, 54, 60, 63, 64, 73].

Das Durchschnittsalter der Patienten in unserer Studie betrug 68,9 Jahre. Der Anteil der weiblichen Patienten war mit 61,0 % höher als der der männlichen Patienten (39,0 %). Eine sehr große epidemiologische Untersuchung aus den USA die 51 345 Revisionsoperationen einschloss (allerdings nur im Bereich des Hüftgelenkes), kam mit einem Durchschnittsalter der Patienten von 67,1 Jahren und einem Anteil der männlichen Patienten von 42,9 % zu ähnlichen Werten [14]. Das Durchschnittsalter der Patienten anderer Studien zu dieser Thematik liegt ebenfalls im Bereich von 67 bis 69 Jahren [21, 44, 57, 58, 60, 63, 64]. Der Anteil der weiblichen Patienten ist hier ebenfalls immer höher als der der männlichen Patienten. Dies liegt sicherlich zum einen an der höheren Lebenserwartung von Frauen gegenüber Männern. Ein anderer Grund für diese unterschiedliche Geschlechterverteilung ist die erhöhte Arthroseprävalenz und damit verbunden, die größere Anzahl an TEP-Implantationen bei weiblichen Patienten [50]. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Alters- und die Geschlechterverteilung der eingeschlossenen Patienten denen in der Literatur entsprechen.

Auffallend in unserem Patientenkollektiv war die Verteilung der betroffenen Gelenke. So ist in verschiedenen Studien oftmals das Hüftgelenk am häufigsten untersucht, erreicht mitunter sogar einen Anteil von bis zu 80% [58, 60]. Da das Hüftgelenk das am häufigsten endoprothetisch versorgte Gelenk ist, scheint diese Verteilung auch nachvollziehbar [88]. In unserer Untersuchung hingegen hatten 53,7 % der Patienten (N = 110) ein unklares Endoprothesenversagen im Bereich des Kniegelenkes, 43,4 % (N = 89) im Bereich des Hüftgelenkes und 2,9 % (N = 6) ein unklares Endoprothesenversagen im Bereich der Schulter. Der hohe Anteil an unklarem Endoprothesenversagen im Bereich des Kniegelenkes in unserem Patientenkollektiv kann zufällig entstanden sein. Bekannt

ist, dass die Patientenzufriedenheit nach Knie-TEP-Implantation niedriger ist als nach Hüft-TEP-Implantation [10]. Ein anderer Erklärungsversuch ist die schwierige Differentialdiagnostik bei Patienten mit Beschwerden einer Knie-TEP. Oftmals haben die Patienten nur Schmerzen oder eine Bewegungseinschränkung, die kein Korrelat in der klinischen Bildgebung oder laborchemischen Untersuchung finden. Diese Patienten werden besonders häufig einer dezidierten Revisionsdiagnostik zugeführt, während im Bereich der Hüfte beispielsweise bei klarem Röntgenbefund (Fehlplatzierung der TEP-Komponenten, TEP-Luxation) auf eine genauere Revisionsdiagnostik mitunter verzichtet wird. Dies lässt sich durch die Operationszahlen im AVK belegen. So wurden im Bereich des Kniegelenkes etwas mehr als die Hälfte aller operativen Revisionen einer dezidierten Revisionsdiagnostik zugeführt (110 von 206 Revisionseingriffen; 53,4 %), während im Bereich des Hüftgelenkes nur bei etwas mehr als einem Drittel eine Revisionsdiagnostik durchgeführt wurde (89 von 235 Revisionseingriffen; 37,9 %).

Das letztendlich gewählte Wechselintervall hängt vor allem vom Ergebnis der durchgeführten Revisionsdiagnostik ab. Konnte in der Erstuntersuchung bereits eine PPI nachgewiesen werden, so wurde in unserer Klinik in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (51,8 %) die Prothese zweizeitig gewechselt. Dies ist das in Deutschland wohl am häufigsten gewählte Wechselintervall für die Therapie einer PPI [39, 71, 91]. Studien konnten bessere Erfolgsraten als beim einzeitigen Wechsel nachweisen [42, 82]. Nachteilig sind jedoch die notwendige zweite Operation und die oftmals lange Behandlungsdauer und damit einhergehende Immobilität. In 30,4 % der Fälle wurde versucht, die Prothese zu erhalten. In nur 17,9 % der Fälle wurde bei einer PPI einzeitig gewechselt. Die derzeit niedrige Rate an einzeitigen Wechseloperationen hängt sicherlich mit den strengen Anforderungen für dieses Vorgehen zusammen (intakte Weichteile ohne Fistel, bekannter Erreger, usw.). In manchen Kliniken wird der einzeitige Wechsel dennoch als Therapie der Wahl mit nachgewiesenen sehr guten Ergebnissen bei einer PPI angewendet [25, 41, 97]. Vorteile des einzeitigen Wechsels sind die einmalige Operation und die deutlich schneller hergestellte Funktionalität und Mobilität. Tendenziell versucht man deshalb im Sinne des Patienten, die Anforderungen für dieses Vorgehen einzuschränken,

so dass die Entwicklung eher zum Prothesenerhalt oder einzeitigen Wechsel bei PPIs geht [41]. Bei zweizeitigem Wechsel wird versucht, das Spacerintervall so kurz wie möglich zu halten. Die Patienten in unserem Kollektiv, bei denen in der Erstuntersuchung eine PPI ausgeschlossen werden konnte, wurden in 54,4 % einzeitig gewechselt, in 37,6 % Prothesen-erhaltend operiert und in nur 8,1 % zweizeitig gewechselt. Der hohe Anteil an einzeitigen Wechseln entspricht dem Behandlungsstandard bei aseptischer Prothesenlockerung [33]. Patienten die sich initial bereits mit einem Spacer vorstellten, bilden die 8,1 % der Patienten mit einem zweizeitigen Wechsel trotz PPI-Ausschluss ab. Schaut man sich das gewählte Wechselintervall in Abhängigkeit vom Gelenk an (siehe Abbildung 5 im Ergebnisteil), fällt beim Vergleich von Hüft- und Kniegelenk die mehr als doppelt so hohe Anzahl an Prothesen-erhaltenden Operationen am Kniegelenk auf. Dies kann durch das Auftreten der AF im Bereich des Kniegelenkes erklärt werden. Hierbei werden bei einer Operation oftmals nur die Weichteile adressiert und die Prothese wird erhalten.

4.2 Die laborchemische Untersuchung

Eine präoperative Blutentnahme erfolgt bei jedem Patienten in unserer Klinik. Hier werden standardmäßig unter anderem die Leukozytenanzahl und der CRP-Wert bestimmt. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass der CRP-Wert bei der Detektion von PPIs eine etwas höhere Sensitivität und Spezifität erreicht als die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) [7]. Dementsprechend ist die BSG kein Bestandteil unserer präoperativen Standardlaboruntersuchung und daher auch nicht Teil dieser klinischen Studie. Der Aussage, dass ein normwertiger CRP-Wert und eine normale BSG eine PPI mit relativ großer Sicherheit ausschließen, ist heute nur noch bedingt zuzustimmen [32]. Die Interpretation von Laborwerten bei der Detektion von PPIs hat sich in den letzten Jahren geändert und es konnte gezeigt werden, dass kein einzelner Blutparameter mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität eine PPI bestätigen oder ausschließen kann [65, 95].

Vor allem die Bestimmung des Leukozytenwertes im Blut spielt nur noch eine stark untergeordnete Rolle bei der Abklärung eines unklaren Endoprothesenversagens [21, 93]. Die gesammelten Ergebnisse unserer klinischen Studie

bestätigen das. In 269 von 305 Fällen lagen normwertige Leukozyten vor, nur in 36 Fällen lag eine Leukozytose vor. Der mediane Leukozytenwert erhöhte sich bei Vorliegen einer PPI von 7,30 /nl auf 7,80 /nl. Dieser Zusammenhang war zwar knapp statistisch signifikant ($p = 0,046$), dennoch befinden sich beide Medianwerte noch unter dem Grenzwert zur Leukozytose (> 10 /nl). In nur 17 von 89 Fällen, in denen eine PPI diagnostiziert wurde, lag auch eine Leukozytose vor (Sensitivität 19,1 %). Der Zusammenhang zwischen Vorliegen oder Fehlen einer PPI und Leukozytenwert war zwar statistisch signifikant, dennoch erreichte die Leukozytenbestimmung die mit Abstand niedrigste Sensitivität aller überprüften diagnostischen Methoden und ist daher nicht zur Erkennung von PPIs geeignet. Die Spezifität des Leukozytenwertes betrug hingegen 91,2 %. Diese Ergebnisse decken sich in etwa mit den veröffentlichten Ergebnissen von Müller et al. aus dem Jahr 2008. Hier war die Sensitivität des Leukozytenwertes mit 14,0 % noch etwas niedriger, während die Spezifität mit 92,0 % fast identisch war [63]. Die in unserer Studie nicht bestimmten Blutparameter Procalcitonin und TNF-Alpha erreichten in einer anderen Studie bei der Spezifität noch höhere Werte (98 % und 94 %) [11]. Unter Nutzung einer ROC-Kurve konnte die AUC des Leukozytenwertes mit 0,57 angegeben werden. Dieser sehr niedrige Wert (nahe des Zufallsvorhersagewertes 0,5) bestätigt die mangelnde Eignung des Leukozytenwertes zur Detektion von PPIs.

Der CRP-Wert gilt als einer der aussagekräftigsten Blutparameter zur Detektion einer PPI [11]. In unserer Untersuchung war der CRP-Wert in etwas mehr als der Hälfte der Fälle erhöht (N = 158 von 307). Bei 127 von 158 Fällen in denen der CRP-Wert erhöht war (80,4 %), war dieser jedoch nur leicht erhöht (CRP-Wert zwischen 5 und 49 mg/l). Hieran erkennt man gut die Schwierigkeiten bei der Interpretation von CRP-Werten im Rahmen der Abklärung von unklarem Endoprothesenversagen. Oftmals sind, insbesondere bei Low-grade-Infektionen, die ermittelten CRP-Werte nahe am Normwert und erreichen nur selten die CRP-Werte die man beispielsweise unmittelbar postoperativ nachweisen kann. Es konnte ein statistisch hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Erhöhung des CRP-Wertes und dem Vorhandensein oder Fehlen einer PPI nachgewiesen werden. So lag der CRP-Wert beim Fehlen einer PPI im Median

bei 3,5 mg/l (normwertig), während er sich beim Vorliegen einer PPI im Median um ein Vielfaches auf 21,5 mg/l erhöhte. Bei Anwendung des CRP-Grenzwertes von 5 mg/l lag in unserer Studie die Sensitivität bei 78,7 % und damit deutlich höher als beim Leukozytenwert. Die Spezifität war mit 59,6 % niedriger. Insgesamt lassen sich diese Werte nur schwer mit Werten aus der Literatur vergleichen, da sich beispielsweise die CRP-Grenzwerte unterscheiden (1-10 mg/l) oder laborspezifisch Unterschiede in der Nachweismethode existieren. Zusammenfassend kann man sagen, dass in der Literatur eine Sensitivität zwischen 67 und 95 % und eine Spezifität zwischen 62 und 78 % vorliegt [20, 44, 63, 67, 90]. Unter Nutzung einer ROC-Kurve konnte die AUC des CRP-Wertes mit 0,79 berechnet werden. Die AUC ist also größer als 0,75 und erreicht damit einen akzeptablen Wert. Sie liegt deutlich über der in dieser Studie berechneten AUC der Leukozytenbestimmung (0,57), erreicht jedoch nicht den Wert, den beispielsweise Morawietz et al. 2009 für die histopathologische Bestimmung neutrophiler Granulozyten angegeben hat (0,88) [60]. Der optimale CRP-Grenzwert, der aus der ROC-Kurve abgeleitet werden konnte, liegt in unserer Studie bei 13 mg/l (Sensitivität 64,0 %; Spezifität 83,0 %). Dieser Wert deckt sich mit den Ergebnissen ähnlicher Studien, in denen ein CRP-Grenzwert von 13 bis 15 mg/l angegeben wird [17, 34, 86]. Andere Studien hingegen gaben einen höheren CRP-Grenzwert an (20,5–23,5 mg/l) [3, 30]. Erwähnt sei hier die Untersuchung von Alijanipour et al. aus dem Jahr 2013, in der bei der Findung eines CRP-Grenzwertes sowohl zwischen Knie- und Hüftgelenk als auch zwischen Früh- und Spätinfektion unterschieden wurde [3]. Bei einer Frühinfektion galt für beide Gelenke ein CRP-Grenzwert von 23,5 mg/l. Bei Spätinfektionen lag der Grenzwert für das Hüftgelenk niedriger (13,5 mg/l), während er am Kniegelenk ebenfalls 23,5 mg/l betrug.

Bei Überprüfung der Effizienz der einzelnen CRP-Grenzwerte erreichte man die höchste Effizienz bei Anwendung des CRP-Grenzwertes 30 mg/l (78,8 %). Die Sensitivität und Spezifität lagen hier bei 44,9 % bzw. 92,7 %. Mit steigendem CRP-Grenzwert steigt also die Spezifität, während die Sensitivität stark fällt. Eine kleinere Studie von Bottner et al. (N = 78), die einen CRP-Grenzwert von 15 mg/l mit 32 mg/l verglich, errechnete für beide Grenzwerte eine Sensitivität von 95,0 %, während die Spezifität von 91,0 % auf 96,0 % stieg und empfahl

daher den höheren Grenzwert [12]. Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Bei insgesamt geringerer Spezifität fällt auch die Sensitivität stark ab und die Anwendung dieses hohen Grenzwertes sollte kritisch hinterfragt werden.

4.3 Die mikrobiologische Untersuchung

Die mikrobiologische Untersuchung von intraoperativ gewonnenen Biopaten ist essentieller Bestandteil jeder Revisionsdiagnostik, da im Gegensatz zur Histopathologie nur hier genaue Angaben zur Art der Bakterien und ihrem Resistenzmuster gemacht werden können. Dies ermöglicht wiederum die antibiotische Therapie resistenzgerecht durchzuführen. Der Ablauf der Probenentnahme änderte sich dabei in den letzten Jahren auf Grund aktueller Studien [24, 83]. So wird empfohlen mehr als eine oder zwei Biopate zu entnehmen (besser 3–6 Biopate), um das Risiko von falsch-positiven Ergebnissen durch Kontamination zu reduzieren. Die Bebrütungsdauer wiederum wurde auf 14 Tage verlängert, um die Anzahl an falsch-negativen Ergebnissen durch zu kurze Bebrütungsdauer zu minimieren. Eine vorangegangene Antibiotikatherapie kann ebenfalls zu falsch-negativen Ergebnissen in der Mikrobiologie führen. Durch Anwendung neuerer Techniken wie der Sonikation konnte dieses Risiko jedoch reduziert werden und die diagnostische Aussagekraft der mikrobiologischen Probenuntersuchung weiter erhöht werden [44, 74, 80, 96]. In unserem Krankenhaus wurde die Sonikation explantierter Prothesenteile noch nicht standardmäßig durchgeführt und war daher nicht Teil dieser Studie.

In den 308 durchgeführten Operationen konnte in 19,5 % der Untersuchungen ein Erregernachweis erbracht werden (N = 60). In 30 % dieser positiven Proben wurde sogar ein polymikrobielles Wachstum nachgewiesen (N = 18). Diese hohe Rate kann teilweise durch die enge Kooperation mit der infektiologischen Abteilung unserer Klinik und das behandelte Patientenkollektiv erklärt werden. Oftmals werden Patienten vorstellig, die bereits mehrfach voroperiert worden sind und an verschiedenen Standorten anbehandelt wurden. Am AVK werden des weiteren Patienten aus dem südosteuropäischen und mediterranen Raum mit oftmals ausgeprägten Antibiotikaresistenzen behandelt [22]. Die Rate an polymikrobiellem Bakterienwachstum bei PPIs wird in der Literatur mit 10–20 %

angegeben [18]. Die Prüfung der positiven Proben auf Kontamination ergab in 12 Proben ein stark kontaminationsverdächtiges Ergebnis. Diese Rate von 20 % an falsch-positiven mikrobiologischen Ergebnissen scheint relativ hoch und könnte ein Hinweis auf fehlerhaftes, vermeintlich unsauberes Arbeiten bei der Entnahme oder bei der Bebrütung der entnommenen Bioplate sein. Mitunter war die Einschätzung, ob ein positives Ergebnis eine Kontamination darstellt, auf Grund der vereinzelt zu niedrigen Anzahl an entnommenen Proben schwierig. Die Rate könnte aus diesem Grund zu hoch ausfallen. Die häufigsten Erreger, die bei einer als Kontamination gewerteten Probe nachgewiesen wurden, waren KNS mit 75 %. Da KNS Teil der physiologischen Haut- und Schleimhautflora sind, treten sie im klinischen Alltag sehr häufig als Kontamination auf. Dennoch bestand in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Kontamination und dem Nachweis von KNS. Dies ist sicherlich auch auf den hohen Anteil an KNS-Nachweisen bei Patienten mit einer PPI zurückzuführen (45,9 %; siehe Tabelle 10). Die Interpretation eines positiven mikrobiologischen Erregernachweises mit KNS ist in der klinischen Routine also mitunter schwierig und hat für den betroffenen Patienten weitreichende Konsequenzen (Prothesenerhalt oder Prothesenwechsel bzw. -explantation). Die korrekte Durchführung der Probenentnahme ist essentiell und sollte einer festgelegten Vorgehensweise folgen [24].

Insgesamt scheint die Rate an positiven Proben in unserer Studie zu niedrig, vor allem wenn man sie mit den Ergebnissen ähnlicher Studien vergleicht [57]. In dieser Studie aus dem Jahr 2004 betrug die Rate an positiven mikrobiologischen Proben 33,9 %. Unsere durchgeführte histopathologische Probenuntersuchung lieferte ebenfalls eine höhere Rate an positiven Proben (26,3 % an infektiösen periprothetischen Membranen vom Typ II und III). Verursachend könnten Faktoren wie zu lange Transportzeiten oder inadäquate Transportmedien sein. Hier wurde aktuell in unserer Klinik versucht, durch die Einführung standardisierter Entnahmesets (enthalten u. a. pädiatrische Blutkulturflaschen) gegenzusteuern. Die Bebrütungszeit wurde für alle entnommenen Proben standardisiert von 7 auf 14 Tage erhöht. Andere Faktoren, wie nicht ordnungsgemäß pausierte Antibiotikatherapie, sind auf Grund des in unserer Klinik seit vielen Jahren standardisierten Vorgehens unwahrscheinlich.

Die nachgewiesenen Erreger in unserer Studie waren zu einem großen Teil KNS (45,9 %) wie beispielsweise Staph. epidermidis. An zweiter Stelle folgten Streptokokken mit 12,9 % und an dritter Stelle Staph. aureus mit 11,8 %. Enterokokken wurden in 7,1 % der positiven Bioplate nachgewiesen und E. coli als Hauptvertreter der gramnegativen Erreger in 5,9 %. Ein weiterer gramnegativer Erreger war Pseudomonas aeruginosa (3,5 %). Propionibacterium acnes wurde in 4,7 % der Fälle nachgewiesen. Die restlichen 8,2 % verteilten sich auf andere vereinzelt auftretende Erreger. Hier erwähnt sei der Nachweis von Finegoldia magna in einem Fall, der in einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2009 als schwer nachzuweisender Verursacher von PPIs beschrieben wurde [52]. Bei einer Patientin mit einer Verletzung am Unterschenkel durch die eigene Hauskatze wurde eine PPI ihrer Knie-TEP durch Pasteurella multocida nachgewiesen. Dieser Erreger tritt in der Endoprothetik sehr selten auf. Ein ähnlicher Fallbericht wurde 2015 in der Fachliteratur veröffentlicht [87]. Tabelle 10 stellt unser Erregerspektrum dem von Corvec et al. 2012 veröffentlichten Spektrum gegenüber.

Tabelle 10: Gegenüberstellung des mikrobiologischen Erregerspektrums am AVK und in der Literatur.

	Erregerspektrum AVK	Corvec et al. 2012
KNS	45,9 %	30 - 43 %
Staph. aureus	11,8 %	12 - 23 %
Streptokokken	12,9 %	9 - 10 %
Enterokokken	7,1 %	3 - 7 %
Gramnegative Erreger	9,4 %	10 - 17 %
Propionibacterium acnes	4,7 %	2 - 14 % (Tafin et al. 2012)
Andere	8,2 %	3 - 7 %
Polymikrobiell	30 %	10 - 20 %

Die Verteilung der nachgewiesenen Erreger ist bis auf vereinzelte geringe Unterschiede gleich und unterscheidet sich beispielsweise deutlich vom Erregerspektrum der postoperativen Wundinfektion. Hier ist Staph. aureus das am häufigsten isolierte Bakterium (etwa in einem Drittel der Fälle) und auch die Rate an Enterokokkeninfektionen liegt höher (13,0 %) [85]. Perspektivisch muss jedoch bei steigenden Implantationszahlen von Fremdkörpern und verbesserten mikrobiologischen Nachweismethoden von einer Zunahme der nachgewiesenen PPIs verursacht durch KNS und Propionibacterium acnes ausgegangen werden [72].

4.4 Die histopathologische Untersuchung

Die histopathologische Untersuchung von Biopaten, die im Rahmen einer Revisionsdiagnostik oder während einer Revisionsoperation gewonnen werden, wurde in unserer Klinik in den letzten Jahren standardmäßig durchgeführt. Hierbei wurden die vielen Vorteile, wie beispielsweise die sichere und zeitnahe Detektion von Low-grade-Infektionen bei fast ausgeschlossenem Kontaminationsrisiko, genutzt. In unserer klinischen Studie wurden 308 periprothetische Membranen histopathologisch untersucht. Der abriebinduzierte Typ I wurde in 25,7 %, der infektiöse Typ II in 22,4 %, der Mischtyp III in 3,9 % und der Indifferenztyp bzw. fibröse Typ IV in 17,9 % der untersuchten periprothetischen Membranen nachgewiesen. In 6,8 % der Fälle konnte auf Grund einer zu geringen Probenmenge oder einer falschen Entnahmelokalisation keine Einordnung getroffen werden. Hinzu kam in unserem Patientenkollektiv in 9,4 % der Fälle eine periprothetische Membran vom Arthrofibrosotyp und in 14,0 % eine Perispacermembran ohne Infektpersistenz. Vergleicht man diese Werte mit denen in dieser Arbeit bereits mehrfach zitierten Untersuchungsergebnissen von Morawietz und Krenn aus den Jahren 2004 und 2006, so erhält man für die Membranen von Typ II, III und IV fast identische Werte. Die Membran vom infektiösen Typ tritt dort in 20 % der Fälle auf, die Membran vom Mischtyp in 5 % und die Membran vom Indifferenztyp in 15–18 %. Diese Häufigkeitsverteilung von periprothetischen Membranen in der histopathologischen Untersuchung kann durch unsere Auswertung also bestätigt werden. In den Untersuchungen von Morawietz und Krenn erfolgte die Probenentnahme stets während der Revisionsoperation. In unserer Studie wurde fast die Hälfte aller

Proben (46,1 %) über einen perkutanen Zugang vor der eigentlichen Revisionsoperation gewonnen. Der Anteil an nicht verwertbaren Proben (5–6 %) in den Untersuchungen von Morawietz und Krenn war dennoch fast identisch mit dem Ergebnis unserer Untersuchung. Die Vermutung, dass eine ausreichend verlässliche Probenentnahme durch den perkutanen Zugang nicht möglich sei, wurde in unserer Studie widerlegt. Es ist mitunter anspruchsvoller, 3–6 Proben mit einer genügenden Größe (je Probe mindestens 0,5 cm) durch die schmale Hautinzision zu entnehmen und fast alle der nicht verwertbaren Proben unserer Studie traten bei einer perkutanen Operationen auf (95,2 %). Dennoch wurde in unserer Studie keine erhöhte Gesamtrate an Fehlentnahmen festgestellt. Die Revisionsdiagnostik über einen perkutanen Zugang im Vorfeld der definitiven offenen Revisionsoperation stellt also eine sichere Möglichkeit dar, bei unklarem Endoprothesenversagen die Versagensursache zu definieren und somit die bestmögliche Revisionsstrategie auszuwählen.

Auffallend bei unseren Ergebnissen war jedoch der deutlich geringere Anteil an periprothetischen Membranen vom Typ I. Dieser ist mit 51–55 % in den Arbeiten von Morawietz und Krenn mehr als doppelt so hoch. Ein Grund für diesen Unterschied könnten die Membranen vom Arthrofibrosotyp und die Perispacermembranen sein. Diese werden in den Untersuchungen von Morawietz und Krenn nicht extra angegeben. Der Arthrofibrosotyp kann jedoch, sofern er abriebbedingt ist, durchaus zu den periprothetischen Membranen vom Typ I hinzugezählt werden. Dies würde den Anteil an periprothetischen Membranen vom Typ I erhöhen. Ein anderer Grund könnte die mitunter fehlende Revisionsdiagnostik bei Patienten mit vermeintlich klarer Ursache des Endoprothesenversagens sein (Prothesenstandzeit über 10 Jahre, klare radiologische Lockerungszeichen, keine Infektionszeichen). Hier wurde bei aseptischer Lockerung in enger Absprache mit den Patienten auf die Durchführung einer histopathologischen Probenuntersuchung im Vorfeld verzichtet.

4.5 Das Auftreten und die Detektion einer periprothetischen Infektion

Nach primärer Endoprothetik im Bereich der Schulter, Hüfte oder der Kniegelenke liegt die PPI-Rate etwa im Bereich von 0,5 % bis 2,4 % [40, 49]. Im

Revisionsfall steigt dieser Wert sprunghaft an und kann bis zu 40 % betragen [18]. Dies konnte in unserer Studie bestätigt werden. In unserem Patientenkollektiv mit unklarem Endoprothesenversagen wurde in 29,2 % der Fälle eine PPI nachgewiesen, in 70,8 % lag keine PPI vor. Es bestand dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PPI und der histopathologischen sowie mikrobiologischen Untersuchung ($p < 0,001$). Die histopathologische Untersuchung erreichte dabei eine Sensitivität von 88,9 % und eine exzellente Spezifität von 99,5 %, während die Werte der mikrobiologischen Untersuchung etwas niedriger waren (Sensitivität 54,4 % und Spezifität 95,0 %). Die histopathologische Probenuntersuchung erreichte in unserer Studie bei der Detektion von PPIs damit die besten Ergebnisse. Andere Arbeitsgruppen kamen zu ähnlichen Ergebnissen in der histopathologischen Probenuntersuchung [63]. Die Sensitivität wird hier im Bereich von 87 bis 95 % angegeben, während die Spezifität zwischen 92 und 100 % liegt [44, 63, 67]. In diesen aufgelisteten Studien erreicht die mikrobiologische Probenuntersuchung ebenfalls eine sehr gute Spezifität (92–100 %), jedoch eine im Vergleich zu unserer Studie auch deutlich höhere Sensitivität (75–78 %). In der folgenden Tabelle 11 sind alle getesteten Untersuchungsmethoden und ihre zugehörigen Maßzahlen vergleichend dargestellt.

Tabelle 11: Darstellung aller getesteten Untersuchungsmethoden und ihrer Maßzahlen zur Detektion einer PPI (PPW, NPW stehen für positiver und negativer prädiktiver Wert).

	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
Histopathologie	88,9 %	99,5 %	98,8 %	95,1 %
Mikrobiologie	54,4 %	95,0 %	81,2 %	83,5 %
CRP (≥ 5 mg/l)	78,7 %	59,6 %	44,3 %	87,2 %
CRP (≥ 13 mg/l)	64,0 %	83,0 %	60,6 %	85,0 %
CRP (≥ 30 mg/l)	44,9 %	92,7 %	71,4 %	80,5 %
Leukozytose ($> 10,5$ /nl)	19,0 %	91,0 %	47,2 %	73,2 %

Beim Vergleich der Ergebnisse der histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen fiel auf, dass nur in 48,1 % (39 von 81 Fällen) beim Vorliegen einer periprothetischen Membran vom Typ II oder III ein Erreger in der Mikrobiologie nachgewiesen werden konnte. Lag hingegen eine andere periprothetische Membran vor, so war in 90,3 % der Fälle das Ergebnis der Mikrobiologie auch negativ. Es bestand zwischen histopathologischer und mikrobiologischer Untersuchung ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Dennoch ist die Übereinstimmungsquote deutlich zu niedrig und weist auf Schwächen bzw. Unvollständigkeit in unserer mikrobiologischen Probenuntersuchung hin. Nur bei bekanntem Erreger kann eine wirklich suffiziente Therapie begonnen bzw. fortgesetzt werden. Die in der Literatur angegebenen 10–11 % Diskordanz zwischen histopathologischen und mikrobiologischen Befund konnten in unserer Studie also nicht bestätigt werden [57, 58].

Einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PPI und dem Alter des Patienten konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Zwar waren die Patienten mit PPI im Median 2,5 Jahre älter als die Patienten ohne PPI (73,5 und 71 Jahre), jedoch war dieser Unterschied nach Testung statistisch nicht signifikant.

4.6 Ersteinschätzung und klinisches Outcome

Ein großes Problem bei der Behandlung des unklaren Endoprothesenversagens stellen übersehene PPIs dar, die wie eine aseptische Lockerung behandelt werden und dann oft zu einem schlechten Outcome führen. In unserer Studie wurde bei 53 Patienten in der Ersteinschätzung der Verdacht auf eine aseptische Lockerung gestellt. Bei immerhin 9 dieser Patienten (17,0 %) wurde jedoch in der histopathologischen Untersuchung eine periprothetische Membran von Typ II oder III nachgewiesen und die Therapie entsprechend angepasst. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer dezidierten Revisionsdiagnostik zur genauen Festlegung der Versagensursache, da nur so das richtige Therapieregime gewählt werden kann. Der Großteil der Patienten, die sich erstmalig im AVK vorstellten (35,6 %) und in unsere Studie eingeschlossen wurden, bot nach den diagnostischen Standardmaßnahmen außer dem

Schmerz im endoprothetisch ersetzten Gelenk keine weiteren Hinweise für die Ursache des Endoprothesenversagens. Dieser Umstand macht es dem behandelnden Arzt mitunter schwer, das weitere Procedere festzulegen. In der histopathologischen Probenuntersuchung hatten diese Patienten im überwiegenden Anteil (75,3 %) eine Typ I- oder IV-Membran. Die vom Patienten beschriebenen Schmerzen könnten also Ausdruck von Mikrobewegungen einer unzureichend fixierten Prothese sein. Diese Bewegungen führen zu einer Narbenbildung zwischen Prothese und Knochen (Typ IV-Membran). Auch eine beginnende aseptische Lockerung, die radiologisch noch keine eindeutigen Zeichen hervorruft, kann hier Schmerzverursacher sein (Typ I). Um diese Fälle genauer einzuschätzen, müsste zusätzlich die Standzeit der Prothese und die Implantationstechnik (zementiert oder zementfrei) untersucht werden. Die höchste Übereinstimmung zwischen Ersteinschätzung und dem histopathologischen Ergebnis wurde bei der AF erzielt (83,3 %), was sicherlich an der charakteristischen klinischen Beschwerdesymptomatik und der Gelenkspezifität (nur am Kniegelenk) liegt. Insgesamt konnte in unserer Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen der klinischen Ersteinschätzung und dem Ergebnis der histopathologischen Probenuntersuchung nachgewiesen werden.

Die Einschätzung des Outcomes konnte nur bei 61 von 205 Patienten erfolgen, da in diesen Fällen mehr als eine Revisionsdiagnostik durchgeführt wurde und somit eine Einschätzung des Verlaufes möglich war. Diese Anzahl ist deutlich geringer als die insgesamt untersuchte Patientenzahl und begrenzt damit die Aussagekraft. Bei 75,4 % der Patienten wurde das Outcome als gut eingeschätzt. Die Vergleichbarkeit mit den veröffentlichten Ergebnissen aus anderen Studien ist nur bedingt gegeben, da die Behandlungskonzepte sich oftmals unterscheiden und die Patientenkollektive sehr heterogen sind. Es werden Erfolgsraten bei der Behandlung von PPIs in der Literatur angegeben, die zwischen 60 und 100 % liegen und damit etwa auch unserer Erfolgsrate entsprechen [71].

Im letzten Schritt wurden verschiedenen Variablen und deren Einfluss auf das Outcome untersucht. Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter oder Geschlecht der Patienten und dem Outcome ermittelt werden. Auch die Ergebnisse der Mikrobiologie und Laborchemie sowie das

Vorliegen einer nicht differenzierten Probe in der Histopathologie hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome. Es wurde jedoch angenommen, dass Patienten mit einer PPI häufiger ein schlechtes Outcome haben als diejenigen ohne. Hier konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer periprothetischen Membran vom Typ II oder III oder einer PPI im allgemeinen und einem schlechten Outcome nachgewiesen werden. So hatten 11 von 13 Patienten mit einem schlechten Outcome auch eine Membran vom Typ II oder III (84,6 %). Des Weiteren bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem gewählten Wechselintervall und dem Outcome. So hatte ein Großteil der Patienten mit zweizeitigem Wechsel ein schlechtes Outcome (80,0 %). Dies kann verschiedene Gründe haben. In unserer Klinik wird bei Patienten mit einer PPI der zweizeitige Wechsel am häufigsten durchgeführt (knapp $\frac{2}{3}$ der Fälle). Patienten, bei denen ein zweizeitiger Wechsel durchgeführt wird, haben oftmals DTT-Erreger, eine sehr schlechte Weichteilsituation oder sind mehrfach voroperiert. Die Therapieoptionen sind dann stark beschränkt und die Behandlung langwierig.

4.7 Limitationen der klinischen Studie

In der medizinischen Forschung gilt die randomisierte kontrollierte Studie aktuell als Goldstandard bei der Auswahl eines Studiendesigns. Hierbei erfolgt die Verteilung der Studienteilnehmer nach dem Zufallsprinzip (randomisiert) und es wird neben der Studiengruppe eine Kontrollgruppe gebildet. Die Datenerhebung erfolgt prospektiv und idealerweise multizentrisch. In unserer monozentrischen, retrospektiven, deskriptiven Beobachtungsstudie konnten wir durch einen sehr großen Stichprobenumfang ($N > 200$) die Güte der Aussagen erhöhen und statistisch signifikante Zusammenhänge nachweisen. Dennoch gibt es Limitationen, die die Aussagekraft unserer Studie einschränken. Die monozentrische Untersuchung an einem Krankenhaus, das Endoprothesenzentrum der Maximalversorgung ist, führt zu einem Selektionsbias, da viele der behandelten Patienten multiple Voroperationen und Behandlungsversuche bei unklarem Endoprothesenversagen erhielten. So ist beispielsweise die erhöhte Rate an PPIs gegenüber anderen Krankenhäusern erklärbar. Dieses Problem wird auch in den Veröffentlichungen anderer Endoprothetikzentren beschrieben [30, 62]. Die retrospektive Datenerhebung führt zu fehlenden oder unvoll-

ständigen Patientendaten (Informationsbias) und macht die Datenauswertung anfällig für Störfaktoren (Confounders). So fehlen bei einzelnen Patienten Laborwerte (CRP- oder Leukozytenwert) und mitunter wurde nicht die erforderliche Mindestmenge an Proben der periprotetischen Membran entnommen. Auch wichtige Patientendaten, wie die Standzeit der Prothese oder ob zuletzt eine zementfreie oder zementierte Implantationstechnik gewählt wurde, flossen nicht in die Auswertung ein. Die Operationen wurden von mehr als 5 verschiedenen Operateuren getätigt und beispielsweise die operativen Debridements daher unterschiedlich radikal durchgeführt. Der hohe Stellenwert der Gelenkpunktion und der Sonikation bei unklarem Endoprothesenversagen wurde in vielen Veröffentlichungen der letzten Jahre bewiesen [23, 44, 96]. Da beide in unserem Klinikum in den letzten Jahren nicht standardmäßig durchgeführt wurden, waren sie nicht Teil dieser klinischen Beobachtungsstudie.

4.8 Schlussfolgerungen und Ausblick auf zukünftige Entwicklungen

Die Diagnostik und Therapie des unklaren Endoprothesenversagens bleibt eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte, insbesondere die Unterscheidung zwischen aseptischer und septischer Versagensursache. Ein standardisiertes und interdisziplinäres Vorgehen, festgelegt in klaren Verfahrensanweisungen, ist beim betroffenen Patienten in Anbetracht der Komplexität der Diagnostik und Therapie unabdingbar. Da einzelne Tests mit ausreichend hoher Sensitivität und Spezifität nicht existieren, müssen verschiedene Tests kombiniert werden, um eine möglichst sichere Diagnose stellen zu können [53, 71]. Die Ergebnisse der Revisionsdiagnostik in unserer Klinik decken sich mehrheitlich mit den Veröffentlichungen anderer Zentren. Dabei konnte der hohe Stellenwert der histopathologischen Probenuntersuchung mit ausgezeichneter Sensitivität und Spezifität bestätigt werden. Die Durchführung einer perkutanen Probenentnahme vor der definitiven offenen operativen Versorgung bietet sich dabei als eine schnelle und sichere diagnostische Alternativmethode an. Raum für Verbesserungen gibt es bei der mikrobiologischen Probenuntersuchung in unserer Klinik. Hier wurde versucht gegenzusteuern, indem beispielsweise die mikro-

biologische Bebrütungsdauer standardisiert auf 14 Tage verlängert wurde. Die etablierten Verfahrensanweisungen legen die zu entnehmende Probenmenge, Entnahmelokalisationen, Transportmedien und -zeit für jede durchgeführte Revisionsdiagnostik klar fest. Die Gelenkpunktion mit standardisierten Abnahmekits wurde als weiteres Testverfahren in die bestehenden Verfahrensanweisungen aufgenommen. Zukünftig wird auch die Sonikation explantierter Prothesenteile in unserer Klinik vermehrt genutzt.

Ein diagnostisches Testverfahren, das sowohl eine PPI als auch dessen Erreger schnell und sicher nachweisen kann und somit beispielsweise unmittelbar während einer operativen Revision genutzt werden kann, fehlt aktuell in der klinischen Routinediagnostik. Die intraoperative Bestimmung von Biomarkern (Alpha-Defensin-Konzentration) in der Synovialflüssigkeit als neue diagnostische Möglichkeit liefert momentan jedoch vielversprechende Ergebnisse bei der Detektion von PPIs [6, 9, 19]. Vorteil des aktuell angewendeten Tests (Synovasure®) ist die Schnelligkeit der Ergebnismitteilung (etwa 10 Minuten). Nachteile sind die aktuell noch hohen Kosten und der fehlende Nachweis der Überlegenheit der Methode gegenüber der einfachen Leukozytenbestimmung im Gelenkpunktat.

Die Anwendung standardisierter Verfahrensanweisungen und die Einführung einer interdisziplinären Konferenz konnten die Versorgung von Patienten mit unklarem Endoprothesenversagen in unserer Klinik in den letzten Jahren deutlich verbessern. Dies gilt es, in weiteren Untersuchungen und möglichst prospektiven Studien darzulegen und zu veröffentlichen. Eine multizentrische und prospektive Herangehensweise wie in der aktuell laufenden Studie (Laufzeit Mai 2015 bis Dezember 2018) der „Pro-Implant Foundation“ in Zusammenarbeit mit der Charité Berlin („European Prosthetic Joint Infection Cohort Study“) ist anzustreben.

5 Zusammenfassung

Die Endoprothetik ist eine der erfolgreichsten operativen Behandlungsmethoden der modernen Medizin und bietet Patienten mit fortgeschrittener Arthrose eine etablierte Therapiemöglichkeit. In Deutschland gehört der künstliche Gelenkersatz im Bereich des Hüft- und Kniegelenkes zu den häufigsten durchgeführten Operationen. Bei hohen Implantationszahlen und steigender Lebenserwartung kam es in den letzten Jahren auch zu einem Anstieg der Revisionseingriffe und damit ebenso zu einem erheblichen Kostenanstieg im Gesundheitswesen. Patienten mit einem unklaren Endoprothesenversagen stellen für den behandelnden Arzt eine diagnostische Herausforderung dar, da sich die Therapie je nach Versagensursache stark unterscheiden kann. Ein Versagen der Therapie hat für den Patienten weitreichende Folgen und endet oft in multiplen Folgeoperationen und einer langer Leidenszeit.

In der durchgeführten retrospektiven, monozentrischen Studie am Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin (AVK) wurden 205 Patienten eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen 2010 und 2014 mit unklarem Endoprothesenversagen vorstellten. Zur Abklärung der Versagensursache wurden laborchemische, histopathologische und mikrobiologische Befunde erhoben und ausgewertet. Zielsetzung der Arbeit war es, die erhobenen Daten statistisch auszuwerten und mit aktuellen Literaturveröffentlichungen zu vergleichen. Es sollte so der Ablauf der Revisionsdiagnostik am AVK evaluiert und gegebenenfalls angepasst bzw. verbessert werden. Darüber hinaus sollten anhand der vergleichsweise großen Datenmenge auch wesentliche Schlüsse auf die Problematik der Diagnostik gezogen werden und in grundlegende Empfehlungen münden.

Die 205 eingeschlossenen Patienten waren im Durchschnitt 68,9 Jahre alt. An ihnen wurden 308 Untersuchungen hauptsächlich im Bereich der Knie- (53,7 %) und Hüft- (43,3 %), weniger im Bereich der Schultergelenke (2,9 %) durchgeführt. Periprothetische Membranen vom Typ I (25,7 %) und Typ II (22,4 %) konnten in der histopathologischen Probenuntersuchung am häufigsten nachgewiesen werden. Die Mikrobiologie lieferte in nur 19,5 % der Untersuchungen einen Erregernachweis, den Großteil machten dabei die Koagulase-negativen

Staphylokokken aus (46,0 %). Deutlich seltener wurden Streptokokken (13,0 %) oder Staph. aureus (12,0 %) nachgewiesen. Insgesamt lag in unserem Patientengut bei 29,2 % der Untersuchungen eine periprothetische Infektion (PPI) vor. Die höchste Sensitivität (88,9 %) und Spezifität (99,5 %) bei der Detektion von PPIs erreichte dabei die histopathologische Probenuntersuchung. Die Entnahme der Proben über einen perkutanen Zugang lieferte gleiche Ergebnisse wie bei offener Entnahme und sollte zur Revisionsdiagnostik vor offener Operation stets in Betracht gezogen werden. Die Mikrobiologie erreichte vor allem bei der Sensitivität (54,4 %) schlechtere Werte (Spezifität 95,0 %). Insgesamt entsprachen die Ergebnisse der histopathologischen und mikrobiologischen Probenuntersuchung den in der Literatur veröffentlichten. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer PPI und den Ergebnissen der Mikrobiologie und Histopathologie nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Auffallend war jedoch die relativ hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen in der Mikrobiologie (45,6 %). Unter Anwendung einer ROC-Kurve konnte die AUC für den CRP-Wert (0,79) und den Blut-Leukozytenwert (0,57) zur Detektion einer PPI bestimmt werden. Es wurde bestätigt, dass der Leukozytenwert zur Detektion einer PPI ungeeignet ist. Der optimale Grenzwert für den CRP-Wert wurde mit 13 mg/l errechnet (Sensitivität 64,0 %; Spezifität 83,0 %) und bestätigt somit andere Studien, die den CRP-Grenzwert zur PPI-Detektion eher höher als 5 oder 10 mg/l ansetzen.

Die hohe Wertigkeit der histopathologischen Probenuntersuchung bei der Abklärung von unklaren Endoprothesenversagen konnte in unserer Studie bestätigt werden. Die Ergebnisse der mikrobiologischen Probenuntersuchung waren schlechter als in anderen Veröffentlichungen, jedoch fehlten in unserem diagnostischen Algorithmus bisher die standardmäßige Durchführung einer Gelenkpunktion unter Nutzung spezieller Abnahmekits (enthalten beispielsweise pädiatrische Blutkulturfläschchen) sowie die Sonikation. Der diagnostische Algorithmus wurde daher bereits erweitert, um in zukünftigen Studien eine höhere Rate an Erregernachweisen zu ermöglichen.

Die Abklärung des unklaren Endoprothesenversagens bleibt eine diagnostische Herausforderung und bedarf eines standardisierten und möglichst interdisziplinären Vorgehens.

6 Abstract

Total joint replacement is one of the most successful operative procedures in modern medicine and offer patients with advanced osteoarthritis an established therapeutic option. Throughout Germany the joint replacement of hip and knee is counted among the most frequent operations. The high number of joint replacements and increasing life expectancy also lead to an increasing number of revision surgery and therefore also growing costs in health care. Patients with an unclear implant failure are a diagnostic challenge for the orthopedic surgeons because of different treatment options depending on the cause of failure. Treatment failure has serious consequences for the patient and often leads to subsequent operations and a long time of suffering.

The retrospective single center study took place in the Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin (AVK) in the period of 2010 to 2014 and includes 205 patients with an unclear endoprosthesis failure. In order to finally clear up the cause of failure we acquired laboratory, histopathological and microbiological findings by performing an open or percutaneous surgery. The objective of this study was to statistically evaluate our diagnostic findings and compare them to recent publications. Furthermore we wanted to evaluate the algorithm of diagnosis before performing revision surgery and if necessary change or reform our algorithm. Because of the large number of patients general considerations and advises about diagnostics of implant failure should be made.

The 205 patients had an average age of 68.9 and the majority were female (61.0 %). We performed 308 operations mainly in the area of the knee (53.7 %) and hip (43.3 %), less in the area of the shoulder joint (2.9 %). The most frequent proven periprosthetic membrane in the histopathological examination was type I (25.7 %) and type II (22.4 %). The microbiological examination could only detect an infection by a specific pathogen in 19.5 percent of cases. The main germs were coagulase-negative staphylococci (46.0 %), followed by streptococci (13.0 %) and staphylococcus aureus (12.0 %). In our study there was a periprosthetic joint infection (PJI) in 29.2 % of the cases. The highest sensitivity (88.9 %) and specificity (99.5 %) accomplishes the histopathological

examination for detecting PJI. Percutaneous surgery yielded the same histopathological results as open surgery and should always be considered before performing open revision surgery. The microbiological examination accomplishes a lower sensitivity (54.4 %) and an almost equal specificity (95.0 %). Altogether the results of the histopathological and microbiological examination were in line with the published scientific literature. There was a statistically significant connection between the appearance of a PJI and the clinical findings of microbiology and histopathology ($p < 0.001$). It was conspicuous, however, that there was a relative high rate of false-negative results obtained by microbiology (45.6 %). By using a ROC-curve we could calculate the AUC for our laboratory parameters. The AUC for the serum C-reactive protein (CRP) was 0.79 and for the serum white blood cell (WBC) count 0.57. Our study confirms that serum WBC count has only a minor role for detecting PJI. Optimal threshold for CRP was 13 mg/l (sensitivity 64.0 %, specificity 83.0 %). This result affirms other studies that propose a slightly higher threshold than 5 or 10 mg/l.

The high clinical value of the histopathological examination at clarification of unclear endoprosthesis failure could be confirmed in our study. Microbiological examination achieved worse results than proposed in other studies. However, there was a lack of certain important procedures in our diagnostic algorithm, such as joint aspiration, the use of special aspiration tools (for example pediatric blood culture vials) or sonication. We already enhanced our diagnostic algorithm and because of this future studies should show a better detection of pathogens.

Medical clarification of unclear endoprosthesis failure remains a great diagnostic challenge and there is a need for standardized procedures and if possible interdisciplinary teamwork.

7 Literatur

1. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst J, Trampuz A (2010) Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J. Clin. Microbiol.* 48(4):1208–1214. doi:10.1128/JCM.00006-10
2. Adeli B, Parvizi J (2012) Strategies for the prevention of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Br* 94(11 Suppl A):42–46. doi:10.1302/0301-620X.94B11.30833
3. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J (2013) Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. The Threshold for Serological Markers. *Clin Orthop Relat Res* 471(10):3186–3195. doi:10.1007/s11999-013-3070-z
4. Baldoni D, Haschke M, Rajacic Z, Zimmerli W, Trampuz A (2009) Linezolid alone or combined with rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in experimental foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother* 53(3):1142–1148. doi:10.1128/AAC.00775-08
5. Banke IJ, Eisenhart-Rothe R von, Mühlhofer HML (2015) Epidemiologie und Prophylaxe periprothetischer Infektionen. *Orthopade.* doi:10.1007/s00132-015-3187-8
6. Banke IJ, Stadel N, Prodinger PM, Mühlhofer HM, Thomas P, Thomas B, Summer B, van Griensven M, Eisenhart-Rothe R von, Gollwitzer H (2015) Synoviale Biomarker für die Differenzialdiagnostik der schmerzhaften Endoprothese. *Orthopade.* doi:10.1007/s00132-015-3188-7
7. Barbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D (2010) Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 92(11):2102–2109. doi:10.2106/JBJS.I.01199
8. Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K (2008) Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current

- recommendations improves outcome. *Clin. Infect. Dis.* 46(8):1221–1226. doi:10.1086/529436
9. Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B (2014) The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 472(12):4006–4009. doi:10.1007/s11999-014-3900-7
 10. Bitzer E, Grobe T, Neusser S, Schneider A, Dörning H, Schwartz F (2010) Schwerpunktthema: Trends in der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, Bd 3.* Asgard-Verl., St. Augustin
 11. Borens O, Corvec S, Trampuz A (2012) Diagnosis of periprosthetic joint infections. *Hip Int* 22 Suppl 8:S9-14. doi:10.5301/HIP.2012.9565
 12. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C (2007) Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 89(1):94–99. doi:10.1302/0301-620X.89B1.17485
 13. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ (2010) The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 468(1):45–51. doi:10.1007/s11999-009-0945-0
 14. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ (2009) The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 91(1):128–133. doi:10.2106/JBJS.H.00155
 15. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, Berry DJ (2012) Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am* 94(9):794–800. doi:10.2106/JBJS.K.00072
 16. Charnley J (1964) A clean-air operating enclosure. *Br J Surg* 51:202–205
 17. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ (2012) Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic

- periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 94(7):594–600. doi:10.2106/JBJS.J.01318
18. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A (2012) Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs* 35(10):923–934. doi:10.5301/ijao.5000168
 19. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE (2015) The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 473(7):2229–2235. doi:10.1007/s11999-015-4152-x
 20. Di Cesare PE, Chang E, Preston CF, Liu C (2005) Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 87(9):1921–1927. doi:10.2106/JBJS.D.01803
 21. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS (1996) Aspiration of the Knee Joint Before Revision Arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (331):132–139
 22. ECDC (2015) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net):8–70
 23. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L (2008) The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY* 90(7):874–878. doi:10.1302/0301-620X.90B7.20417
 24. Fink B, Schäfer P, Frommelt L (2012) Logistische Voraussetzungen und Probenentnahme bei periprosthetischen Infektionen: Was muss beachtet werden? *Orthopade* 41(1):15–19. doi:10.1007/s00132-011-1836-0
 25. Friesecke C, Wodtke J (2006) Die periprosthetische Kniegelenkinfektion. Einzeitiger Wechsel. *Orthopade* 35(9):937-8, 940-5. doi:10.1007/s00132-006-0979-x

26. Frommelt L (2008) Gelenkpunktat und Erregernachweis bei periprothetischer Infektion. *Orthopade* 37(10):1027-34; quiz 1035-6. doi:10.1007/s00132-008-1345-y
27. Frommelt L (2009) Diagnostik und Therapie implantatassoziiertes Infekte. *Orthopade* 38(9):806–811. doi:10.1007/s00132-009-1450-6
28. Furustrand T, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A (2012) Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 56(4):1885–1891. doi:10.1128/AAC.05552-11.
29. Garellick G, Kärrholm J, Lindahl H, Malchau H, Rogmark C, Rolfson O (2014) Swedish Hip Arthroplasty Register. Annual Report 2014:60
30. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J (2009) The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis* 13(6):e444-9. doi:10.1016/j.ijid.2009.02.017
31. Gollwitzer H, Burgkart R, Diehl P, Gradinger R, Bühren V (2006) Therapie der Arthrofibrose nach Kniegelenkendoprothetik. *Orthopade* 35(2):143–152. doi:10.1007/s00132-005-0915-5
32. Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W (2006) Diagnostische Strategien bei Verdacht auf periprothetische Infektion einer Kniegelenktotalendoprothese. Literaturübersicht und aktuelle Empfehlungen. *Orthopade* 35(9):904, 906-8, 910-6. doi:10.1007/s00132-006-0977-z
33. Gravius S, Randau T, Wirtz DC (2011) Was tun, wenn die Hüftendoprothese versagt? Neue Trends in der Revisionsendoprothetik. *Orthopade* 40(12):1084–1094. doi:10.1007/s00132-011-1844-0
34. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, Duncan CP (2007) Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A

- prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 89(7):1409–1416. doi:10.2106/JBJS.D.02602
35. Günther K, Kirschner S, Stiehler M, Goronzy J, Zobel F, Hartmann A (2013) Revisions- und Wechselendoprothetik – Teil 1. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 7(06):507–524. doi:10.1055/s-0032-1324917
36. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W, Skripitz R (2012) Ökonomische Auswirkungen infizierter Hüfttotalendoprothesen im DRG-System. *Orthopade* 41(6):467–476. doi:10.1007/s00132-012-1939-2
37. Harris LG, El-Bouri K, Johnston S, Rees E, Frommelt L, Siemssen N, Christner M, Davies AP, Rohde H, Mack D (2010) Rapid identification of staphylococci from prosthetic joint infections using MALDI-TOF mass spectrometry. *The international journal of artificial organs* 33(9):568–574
38. Hoberg M, Holzapfel BM, Rudert M (2011) Schmerzhaftes Hüftendoprothetik: Ein diagnostischer Algorithmus. *Orthopade* 40(6):474–480. doi:10.1007/s00132-011-1756-z
39. Höll S, Rieckesmann B, Gosheger G, Daniilidis K, Dieckmann R, Schulz D (2012) Diagnostik und Therapie periprothetischer Gelenkinfektionen in Deutschland - Eine Umfrage an 450 Kliniken und Vergleich mit der aktuellen Literatur. *Z Orthop Unfall* 150(4):415–419. doi:10.1055/s-0032-1314956
40. Holzmann T, Schneider-Brachert W (2015) Mikrobiologische Diagnostik periprothetischer Gelenkinfektionen. *Orthopade* 44(5):344–348. doi:10.1007/s00132-015-3087-y
41. Ilchmann T, Zimmerli W, Ochsner PE, Kessler B, Zwicky L, Graber P, Clauss M (2015) One-stage revision of infected hip arthroplasty: outcome of 39 consecutive hips. *Int Orthop*. doi:10.1007/s00264-015-2833-4
42. Jackson WO, Schmalzried TP (2000) Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clin. Orthop. Relat. Res.* (381):101–105

43. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T (2012) Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 94(14):e101. doi:10.2106/JBJS.J.01935
44. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C (2013) Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop* 37(5):931–936. doi:10.1007/s00264-013-1853-1
45. Krenn V, Kölbl B, Huber M, Tiemann A, Kendoff D, Wienert S, Boettner F, Gehrke T (2015) Revisionsendoprothetik. Infektionsdiagnostik und Histopathologie. *Orthopade* 44(5):349–356. doi:10.1007/s00132-015-3083-2
46. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, Ascherl R, Matziolis G, Hassenpflug J, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Schuh C, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Perino G, Zustin J, Berger I, Rütther W, Poremba C, Gehrke T (2013) Erweiterte Konsensusklassifikation. *Z Rheumatol* 72(4):383–392. doi:10.1007/s00393-012-1099-0
47. Krenn V, Otto M, Morawietz L, Hopf T, Jakobs M, Klauser W, Schwantes B, Gehrke T (2009) Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik: Periprothetische Neosynovialitis, Hypersensitivitätsreaktion und Arthrofibrose. *Orthopade* 38(6):520–530. doi:10.1007/s00132-008-1400-8
48. Krenn V, Poremba C, Schneider J, Kendoff D, Gehrke T, Kretzer JP, Thomsen M, Huber M (2013) Histopathologische Differenzialdiagnostik bei gelenkimplantatallergischen Fragestellungen. *Orthopade* 42(8):614–621. doi:10.1007/s00132-012-2034-4
49. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J (2012) Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty* 27(8 Suppl):61-5.e1. doi:10.1016/j.arth.2012.02.022.

50. Lange C (Hrsg) (2012) Daten und Fakten. Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Robert-Koch-Inst, Berlin
51. Lehner B, Witte D, Suda AJ, Weiss S (2009) Revisionsstrategie bei der Protheseninfektion. *Orthopade* 38(8):681–688. doi:10.1007/s00132-009-1434-6
52. Levy P, Fenollar F, Stein A, Borriero F, Raoult D (2009) *Finnegoldia magna*: a forgotten pathogen in prosthetic joint infection rediscovered by molecular biology. *Clin. Infect. Dis.* 49(8):1244–1247. doi:10.1086/605672
53. Lüdemann CM, Schütze N, Rudert M (2015) Diagnostik der infizierten Hüftendoprothese. *Oper Orthop Traumatol.* doi:10.1007/s00064-015-0362-3
54. Maurer TB, Ochsner PE (2006) Infekt nach Knie totalprothesenimplantation. Zweizeitiger Wechsel als Element des Liestaler Behandlungsalgorithmus. *Orthopade* 35(9):917-8, 920-8. doi:10.1007/s00132-006-0978-y
55. Militz M, Bühren V (2010) Wechsel infizierter Knie- und Hüftendoprothesen. *Chirurg* 81(4):310–320. doi:10.1007/s00104-009-1842-5
56. Morawietz L (2010) Molekularbiologische und histopathologische Klassifizierung und Typisierung chronischer Gelenkerkrankungen. Habilitation, Charité-Universitätsmedizin
57. Morawietz L, Gehrke T, Classen R, Barden B, Otto M, Hansen T, Aigner T, Stiehl P, Neidel J, Schröder JH, Frommelt L, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rütter W, Skwara A, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V (2004) Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen. *Pathologe* 25(5):375–384. doi:10.1007/s00292-004-0710-9
58. Morawietz L, Gehrke T, Schröder JH, Krenn V (2006) Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung. *Pathologe* 27(6):439–445. doi:10.1007/s00292-006-0867-5

59. Morawietz L, Krenn V (2014) Das Spektrum histopathologischer Veränderungen in endoprothetisch versorgten Gelenken. Pathologe. doi:10.1007/s00292-014-1976-1
60. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V (2009) Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. Histopathology 54(7):847–853. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x
61. Morgenstern C, Maiolo E, Cabric S, Fietz A, Perka C, Trampuz A (2015) Rapid diagnosis of periprosthetic joint infection with microcalorimetry. German Medical Science GMS Publishing House
62. Mortazavi, S M Javad, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J (2011) Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. Clin. Orthop. Relat. Res. 469(11):3049–3054. doi:10.1007/s11999-011-2030-8
63. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S (2008) Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. J Orthop Surg Res 3:31. doi:10.1186/1749-799X-3-31
64. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S (2009) Histopathologische Diagnose der periprosthetischen Gelenkinfektion nach Hüftgelenkersatz. Verwendung eines standardisierten Klassifikationssystems der periprosthetischen Interface-Membranen. Orthopade 38(11):1087–1096. doi:10.1007/s00132-009-1471-1
65. Ochsner PE (2013) Infektionen des Bewegungsapparates. Grundlagen, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie, 1. Aufl. Eigenverl. swiss orthopaedics, Grandvaux

66. Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T, Bertz S (2006) Abriebpartikel. Schlüssel der aseptischen Prothesenlockerung? *Pathologe* 27(6):447–460. doi:10.1007/s00292-006-0868-4
67. Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly JH, Hamblen DL (2005) Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop* 76(3):341–346
68. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS (2012) Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 94(14):e104. doi:10.2106/JBJS.K.01417
69. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF (2013) Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 95-B(11):1450–1452. doi:10.1302/0301-620X.95B11.33135
70. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP (2012) Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty* 27(8 Suppl):12–16. doi:10.1016/j.arth.2012.03.018.
71. Perka C, Haas N (2011) Periprothetische Infektion. *Chirurg* 82(3):218–226. doi:10.1007/s00104-010-2014-3
72. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A (2013) *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int* 2013:804391. doi:10.1155/2013/804391
73. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, Puig L (2013) Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 471(11):3672–3678. doi:10.1007/s11999-013-3200-7
74. Portillo ME, Salvadó M, Sorli L, Alier A, Martínez S, Trampuz A, Gómez J, Puig L, Horcajada JP (2012) Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J. Infect.* 65(6):541–548. doi:10.1016/j.jinf.2012.08.018

75. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, Martínez S, Pérez-Prieto D, Horcajada JP, Puig-Verdie L (2015) Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *J. Clin. Microbiol.* 53(5):1622–1627. doi:10.1128/JCM.03683-14
76. Potter BK (2015) From Bench to Bedside: Alpha-defensing--The Biggest Thing in Joint Replacement Infections Since Prophylactic Antibiotics? *Clin. Orthop. Relat. Res.* 473(10):3105–3107. doi:10.1007/s11999-015-4297-7.
77. Powers-Freeling L (2014) National Joint Registry for England, Wales and Northern Ireland. 11th Annual Report
78. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J (2008) Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 466(7):1710–1715. doi:10.1007/s11999-008-0209-4
79. Rasouli MR, Tripathi MS, Kenyon R, Wetters N, Della Valle, Craig J, Parvizi J (2012) Low rate of infection control in enterococcal periprosthetic joint infections. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 470(10):2708–2716. doi:10.1007/s11999-012-2374-8
80. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A (2015) Sonikation in der Diagnostik periprotetischer Infektionen. Stellenwert und praktische Umsetzung. *Orthopade.* doi:10.1007/s00132-015-3192-y
81. Rinne H (2008) Taschenbuch der Statistik, 4. Aufl. Deutsch, Frankfurt, M.
82. Romanò CL, Gala L, Logoluso N, Romanò D, Drago L (2012) Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(12):2445–2453. doi:10.1007/s00167-012-1885-x
83. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L (2008) Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin. Infect. Dis.* 47(11):1403–1409. doi:10.1086/592973

84. Schaumburger J, Lechler P, Grifka J, Fleck M (2011) Histologisch-pathologische Untersuchung bei Gelenkersatzoperationen: Sinnvoll oder nicht? *Z Rheumatol* 70(4):281–283. doi:10.1007/s00393-011-0760-3
85. Scheithauer S, Häfner H, Lemmen SW (2012) Das Keimspektrum von heute--gegen wen kämpfen wir? *Orthopade* 41(1):6–10. doi:10.1007/s00132-011-1834-2
86. Society of Unicondylar Research and Continuing Education (2012) Diagnosis of periprosthetic joint infection after unicompartmental knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 27(8 Suppl):46–50. doi:10.1016/j.arth.2012.03.033.
87. Spelitz D, Freund N, Halabi M (2015) Periprothetische Kniegelenkinfektion nach Katzenbiss. *Orthopade* 44(8):639–642. doi:10.1007/s00132-015-3140-x
88. Statistisches Bundesamt (2014) Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern - Fachserie 12 Reihe 6.4 - 2013:53
89. Sundfeldt M, Carlsson LV, Johansson CB, Thomsen P, Gretzer C (2006) Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthop* 77(2):177–197. doi:10.1080/17453670610045902
90. Tande AJ, Patel R (2014) Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 27(2):302–345. doi:10.1128/CMR.00111-13
91. Thole C, Breitkreuz T, Sydow A, Richter K (2015) Qualitätsreport 2014 . AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH:139–155
92. Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M (2008) Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische

Immunologie (DGAKI). Orthopade 37(1):75–88. doi:10.1007/s00132-007-1183-3

93. Toossi N, Adeli B, Rasouli MR, Huang R, Parvizi J (2012) Serum white blood cell count and differential do not have a role in the diagnosis of periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 27(8 Suppl):51-4.e1. doi:10.1016/j.arth.2012.03.021.
94. Trampuz A, Perka C, Borens O (2013) Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. Dtsch. Med. Wochenschr. 138(31-32):1571–1573. doi:10.1055/s-0033-1343280
95. Trampuz A, Zimmerli W (2005) Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss Medical Weekly (135):243–251
96. Trampuz Andrej, Piper Kerryl E., Jacobson Melissa J., Hanssen Arlen D., Unni Krishnan K., Osmon Douglas R., Mandrekar Jayawant N., Cockerill Franklin R., Steckelberg James M., Greenleaf James F., Patel Robin (2007) Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. The New England Journal of Medicine (357)
97. Winkler H (2012) Bone grafting and one-stage revision of THR - biological reconstruction and effective antimicrobial treatment using antibiotic impregnated allograft bone. Hip Int 22 Suppl 8:S62-8. doi:10.5301/HIP.2012.9572
98. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C (2014) Periprothetische Infektion nach Hüftendoprothetik. Orthopade 43(1):70–78. doi:10.1007/s00132-013-2132-y
99. Zimmerli W (2015) Orthopädische implantatassoziierte Infektionen. Update zur Antibiotikatherapie. Orthopade. doi:10.1007/s00132-015-3184-y
100. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. The New England Journal of Medicine 351(16):1645–1654. doi:10.1056/NEJMra040181

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Therapiealgorithmus der Behandlung periprothetischer Infektionen am AVK.	12
Abbildung 2: Erweiterte Konsensusklassifikation der Endoprothesenpathologie, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Krenn [43].....	22
Abbildung 3: Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten dargestellt in einer Bevölkerungspyramide (N = 205).....	25
Abbildung 4: Vergleich der Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten dargestellt in einem Boxplot-Diagramm (N = 205).....	26
Abbildung 5: Anzahl der Operationen pro Gelenk und gewähltem Wechselintervall (N = 205)	27
Abbildung 6: Verteilung der klinischen Verdachtsdiagnose bei Erstvorstellung der Patienten. Darstellung in einem Balkendiagramm (N = 205).....	28
Abbildung 7: Anzahl der CRP-Werte nach Gruppierung, dargestellt in einem Balkendiagramm (N = 307; Einheit stets mg/l).	29
Abbildung 8: Darstellung der mikrobiologischen Untersuchungsergebnisse in einem Kreisdiagramm (N = 308).....	30
Abbildung 9: Zusammengefasstes Erregerspektrum der mikrobiologischen Untersuchung in Prozent (N = 85).....	31
Abbildung 10: Verteilung der unterschiedlichen Membrantypen dargestellt in einem Balkendiagramm (N = 308).....	32
Abbildung 11: Anteil der periprothetischen Infektionen an allen durchgeführten Operationen, dargestellt in einem Kreisdiagramm (N = 308).....	33
Abbildung 12: Anzahl der positiven und negativen mikrobiologischen Proben bei infektiöser und nicht infektiöser Histopathologie, dargestellt in einem gruppiertem Balkendiagramm (N = 287).....	35

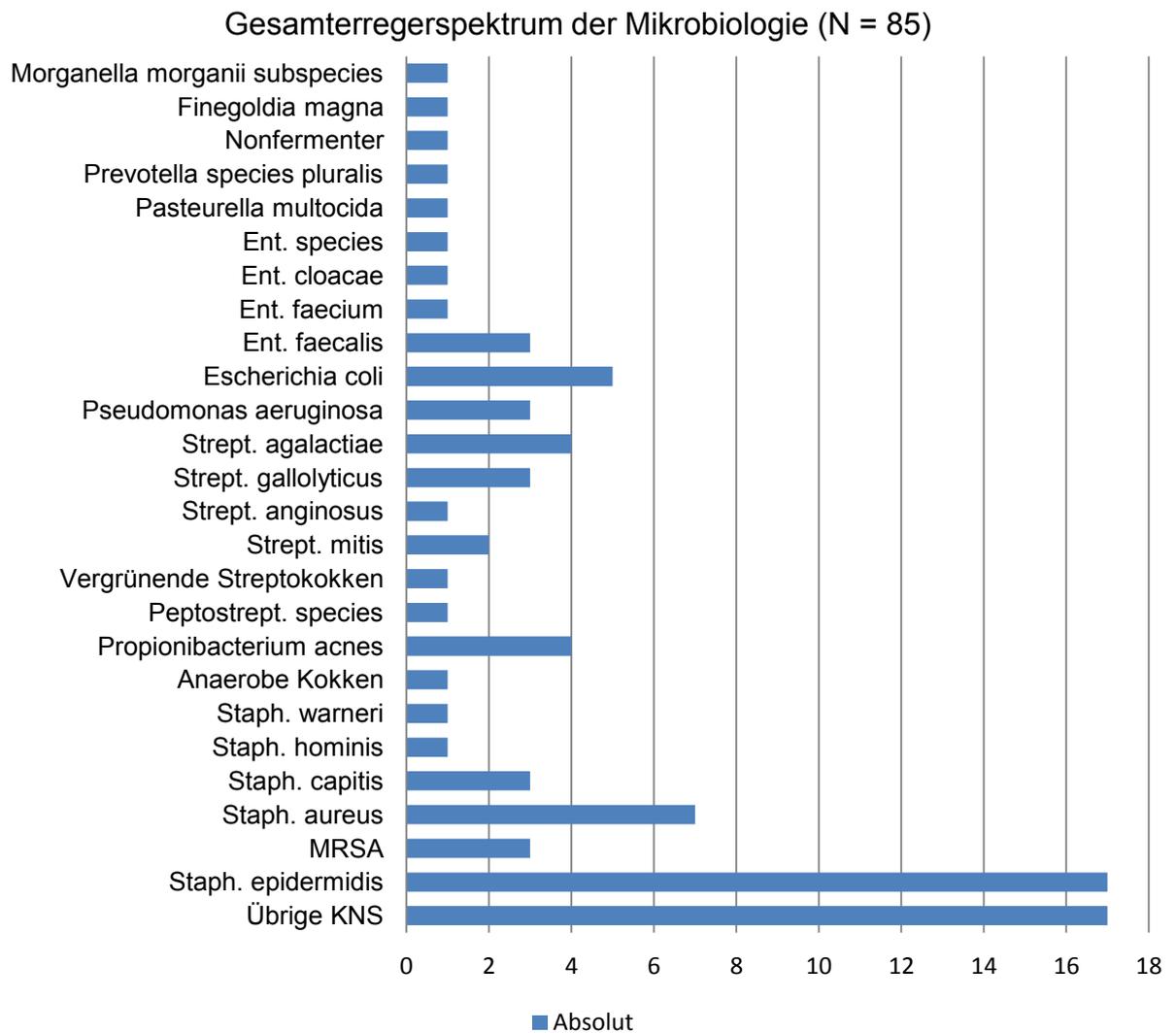
Abbildung 13: Vergleich der Verteilung der CRP-Werte bei Fehlen oder Vorliegen einer PPI in einem Boxplot-Diagramm (N = 307). Die Ordinate wurde zur besseren Veranschaulichung logarithmiert.....	36
Abbildung 14: Vergleich der Verteilung der Leukozyten-Werte bei Fehlen oder Vorliegen einer PPI in einem Boxplot-Diagramm (N = 305).	37
Abbildung 15: Darstellung der CRP-Werte (blaue Kurve links) und der Leukozytenwerte (blaue Kurve rechts) in 2 ROC-Kurven (N = 307 links und 305 rechts).	39
Abbildung 16: Darstellung des Patientenalters in Abhängigkeit vom Vorliegen einer PPI, dargestellt in einem Boxplot-Diagramm (N = 205).	40

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für das Vorliegen einer PPI (nach Winkler et al., 2014)	4
Tabelle 2: Beurteilung des klinischen Outcomes nach Behandlung des unklaren Endoprothesenversagens.	18
Tabelle 3: Zusammenhang zwischen der Mikrobiologie und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 308).	34
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen der Histopathologie und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 287).....	34
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen dem CRP-Wert und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 307).	37
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen dem Leukozytenwert und dem Vorliegen einer PPI, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 305).....	38
Tabelle 7: Effizienz zur Detektion einer PPI verschiedener CRP-Grenzwerte (N = 307).	38
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der klinischen Verdachtsdiagnose und dem Ergebnis der Histopathologie bei Erstuntersuchung, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 205).	41
Tabelle 9: Zusammenhang zwischen dem gewählten Wechselintervall und dem Outcome, dargestellt in einer Kreuztabelle (N = 61).....	43
Tabelle 10: Gegenüberstellung des mikrobiologischen Erregerspektrums am AVK und in der Literatur.	52
Tabelle 11: Darstellung aller getesteten Untersuchungsmethoden und ihrer Maßzahlen zur Detektion einer PPI (PPW, NPW stehen für positiver und negativer prädiktiver Wert).	55

10 Anhang

10.1 Gesamterregerspektrum



10.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/ Herren:

In Berlin:

Albrecht, Bauer, Beddies, Braun, Cataldegirmen, David, Dietel, Digweed, Eckhardt, Eggert, Hamm, Harms, Heck, Hess, Jousen, Jörres, Jumah, Kling, Krause, Kreuz, Kühn, Lein, Lucka, Matziolis, Neuhaus, Presber, Scheibenbogen, Spies, Stahlmann, Stephan, Tauber, Tsokos, Vajkoczy, Willich, Winkelmann, Winter, Zuberbier

In Bern:

Siebenrock

10.3 Danksagungen

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um allen Menschen, die mir auf meinem langen Weg geholfen haben, herzlich zu danken.

Zuerst danke ich Herrn Prof. Dr. Heino Kienapfel für die Bereitstellung des interessanten Promotionthemas und für das in mich gesetzte Vertrauen als Teil seines Teams diese Arbeit schreiben und beenden zu dürfen.

Den anderen Kolleginnen und Kollegen am Auguste-Viktoria-Klinikum Berlin gilt mein großer Dank, allen voran meinem Betreuer Dr. Andreas Becker, der meinen Fortschritt begleitete und mir stets hilfreich bei allen Problemen und ungelösten Fragestellungen mit konstruktiven Ideen zur Seite stand.

Ich danke der statistischen Beratungseinheit der Freien Universität Berlin, hier vor allem Marcus Groß, für die tatkräftige Unterstützung auf fachfremdem Gebiet.

Für die Vorarbeit auf dem Gebiet der histopathologischen Revisionsdiagnostik und die Untersuchung der eingeschickten Proben danke ich Herrn Prof. Dr. Veit Krenn und dem MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik in Trier.

Ein herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die den Grundstein für meinen Weg gelegt haben. Sie und meine Schwester waren stets treibende Kraft und fleißige Korrekturleser und haben so auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Abschließend möchte ich mich bei einer besonderen Person bedanken, die in der letzten Zeit stets an meiner Seite stand. Danke Juliane für die stete Motivation, die Aufmunterung in schweren Zeiten und das tapfere Aushalten.