



Fakultät für Medizin

**DIE ENTWICKLUNG EINES SCORES ZUR VORHERSAGE EINES
ENDOPROTHESENINFEKTES BEI KNIE- UND HÜFTPROTHESEN**

-eine retrospektive Studie-

Lisa Sophia Endstrasser

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende/r der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Werner R. Plötz
2. Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe

Die Dissertation wurde am 08.09.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.03.2022 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGEN.....	4
1 EINLEITUNG.....	6
1.1 Endoprothetik der Hüfte und des Knies.....	6
1.2 Die periprothetische Infektion.....	7
1.2.1 Bedeutung für den Patienten und die Gesellschaft.....	8
1.2.2 Pathophysiologie und Keimspektrum.....	9
1.2.3 Klassifikation.....	10
1.2.4 Klinische Symptomatik.....	12
1.2.5 Diagnostik.....	12
1.2.6 Therapiekonzepte	15
1.2.7 Mögliche Risikofaktoren.....	20
1.3 Zielsetzung dieser Arbeit.....	20
2 MATERIAL UND METHODIK.....	21
2.1 Patientenauswahl.....	21
2.1.1 Einschlusskriterien.....	21
2.1.2 Ausschlusskriterien.....	21
2.2 Methodik und Datenerhebung.....	21
2.3 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	22
2.3.1 Demographie.....	22
2.3.2 Anamneseerhebung/Nebendiagnosen.....	22
2.3.3 Klinische Untersuchung.....	23
2.3.4 Radiologische Daten/Defektklassifikation.....	23
2.3.5 Laborchemische Diagnostik.....	26
2.4 Mikrobiologie und Histopathologie.....	27
2.4.1 Diagnostischer Algorithmus der periprothetischen Infektion.....	27
2.4.2 Intraoperative Exzidentnahme.....	27
2.4.3 Diagnosestellung periprothetische Infektion.....	28
2.5 Therapiemaßnahmen und operatives Vorgehen.....	29
2.5.1 Prothesenerhalt bei Frühinfekt.....	29
2.5.2 Zweizeitiges Vorgehen bei Spätinfekt bei Hüft TEP/Anlage einer Girdlestone-Situation	29
2.5.3 Zweizeitiges Vorgehen bei Spätinfekt bei Knie-TEP.....	31
2.6 Statistische Auswertung.....	33
3 ERGEBNISSE.....	34
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs.....	34
3.1.1 Demographie.....	34
3.1.2 Body-Mass-Index.....	36
3.1.3 Begleiterkrankungen.....	37
3.1.4 Risikofaktoren.....	39
3.1.5 Klinische Untersuchung.....	42
3.1.6 Laborchemische Diagnostik.....	43
3.1.7 Radiologische Daten/Defektklassifikation.....	46
3.2 Mikrobiologie.....	48

3.2.1	Präoperative Punktion.....	48
3.2.2	Intraoperative Exidatentnahme/Erregerspektrum.....	48
3.3	Erstellung des Scores.....	49
3.3.1	Voranalyse/Korrelation.....	50
3.3.2	Gesamter Datensatz.....	51
3.3.3	Datensatz Hüfte.....	57
3.3.4	Datensatz Knie.....	62
4	DISKUSSION.....	66
4.1	Patientenkollektiv.....	67
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	67
4.2.1	Risikofaktoren.....	67
4.2.2	Untersuchungsverfahren.....	74
4.2.3	Erregerspektrum.....	77
4.2.4	Score.....	77
4.3	Limitationen der Studie.....	79
4.4	Schlussfolgerung.....	80
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	81
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	84
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	95
8	TABELLENVERZEICHNIS.....	96
9	LEBENS LAUF.....	97
10	DANKSAGUNG.....	98

ABKÜRZUNGEN

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
Abb.	Abbildung
AD-1	Alpha-Defensin
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Accuracy (dt. Genauigkeit)
BMI	Body-Mass-Index
BKS	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BVMed	Bundesverband für Medizintechnologie
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
bspw.	beispielsweise
CI	confidence interval
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DKOU	Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie
dl	Deziliter
E.	Escherichia
EPRD	Endoprothesenregister Deutschland
EPZmax	Endoprothetikzentrum der Maximalversorgung
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
h	hour (dt.: Stunde)
HEP	Hepatitis
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
i.v.	intra venös
J.	Jahre
kg	Kilogramm
L	Liter
m	Meter
M.	Musculus
Max.	Maximum
Mg	Milligramm
ml	Milliliter

mm	Millimeter
mmol	Millimol
Min.	Minimum
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NaCl	Natriumchlorid
neg.	negativ
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
o.a.	oder auch
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMMA	polymeres Methyl-Methacrylat
p.o.	per os
pos.	positiv
ROKNEP	Rotationsknieendoprothese
ROC	Receiver Operating Characteristics
s.	siehe
Staph.	Staphylococcus
Strep.	Streptococcus
Tab.	Tabelle
tägl.	täglich
TEP	Totalendoprothese
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
usw.	und so weiter
v.	von
V.a.	Verdacht auf
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
µl	Mikroliter

1 EINLEITUNG

1.1 Endoprothetik der Hüfte und des Knies

Wenn heutzutage ein größeres Gelenk wie etwa eine Hüfte oder ein Knie nicht mehr seinen Funktionen nachkommen kann, es therapieresistente Schmerzen verursacht und die konservative Therapie ausgeschöpft ist, wird es routinemäßig häufig durch eine Endoprothese, ein sogenanntes künstliches Gelenk ersetzt. Dabei ist es von großer Bedeutung, dass diese Prothese dem ursprünglichen Gelenk möglichst naturgetreu nachempfunden wird, um im Anschluss ein bestmögliches Resultat zu erzielen. Die Ursachen des Funktionsverlustes und der meist über viele Jahre entstandenen Arthrose sind dabei häufig sekundären Ursachen zu zuschreiben wie angeborene Fehlstellungen, Adipositas, der Zustand nach Fraktur im Zusammenhang mit dem betroffenen Gelenk, rheumatoide Erkrankungen [27], aber auch Ursachen unklarer Genese wie es bei der primären Arthrose der Fall ist. Meist werden erst konservative Maßnahmen, wie etwa eine Lebensstilveränderung in Form von Gewichtsreduktion, der Einsatz von NSAR [22], Physiotherapie [50, 66] oder auch verschiedene gelenkerhaltende minimalinvasive bzw. arthroskopisch-operative Therapieansätze [14] versucht, um das Fortschreiten der Arthrose, sowohl an der Hüfte, als auch am Knie zu verhindern. Bleiben diese erfolglos bzw. reichen sie irgendwann nicht mehr aus, besteht als letzte Möglichkeit nur noch der Ersatz des Gelenkes durch eine Prothese [65].

Verschiedenen Schätzungen zufolge leidet mehr als jeder zweite über 50-Jährige an solch einer Arthrose. Der *Bundesverband für Medizintechnologie (BVMed)* zählte allein in Deutschland im Jahre 2014 rund 400.000 Menschen, welche mit einem künstlichen Hüft- oder Kniegelenk versorgt wurden. Davon erhielten 220.000 ein künstliches Hüft- und 150.000 ein künstliches Kniegelenk [12]. Der demographischen Entwicklung, sprich dem zunehmenden Altersdurchschnitt, den immer weiter ausgereiften Behandlungstechniken und der steigenden Anzahl an Indikationsstellungen zufolge, werden diese Zahlen in der Zukunft weltweit weiterhin ansteigen. Ein durchaus positiver Aspekt hierbei ist jedoch, dass die Gelenkersatzoperation an sich unter allen chirurgischen Eingriffen eine der höchsten Erfolgsquoten aufweist. Über 90 % der gequälten Arthrosepatienten sollen

demnach eine deutliche Verbesserung ihres Zustandes nach endoprothetischem Eingriff erfahren [29]. Der Gelenkersatz zählt somit zu einem der erfolgreichsten medizinischen Verfahren unserer Zeit und wurde von der anerkannten Fachzeitschrift Lancet als „Operation des Jahrhunderts“ bezeichnet [65]. Dennoch ist bei künstlichen Prothesen der Verschleiß unvermeidlich. So muss laut dem *Swedish Hip Arthroplasty Register* im Schnitt bei vier bis fünf von hundert Patienten innerhalb der ersten zehn Jahre eine Revision der Hüftprothese wegen Verschleiß oder Lockerung vorgenommen werden. Ihren Statistiken zufolge überdauern jedoch 95 % der Hüfttotalendoprothesen länger als zehn Jahre [98]. Die Zahlen für Knieprothesen verhalten sich ähnlich, auch hier wird eine durchschnittliche Überlebensdauer nach Kaplan-Meier der Endoprothese von etwa zehn bis 20 Jahren angegeben [101]. Dieser Tatsache zufolge nimmt auf dem Gebiet der Endoprothetik auch der Stellenwert der Revisionsendoprothetik, und hier mit inbegriffen die septische Revisionsendoprothetik, immer mehr an Gewichtung zu. Wie Analysen des *Barmer GEK Reports* zeigten, stieg die Zahl der vorgenommenen Revisionseingriffe in den letzten Jahren um überproportionale 117 % an [7].

1.2 Die periprothetische Infektion

Im Jahresbericht von 2015 des *Endoprothesenregister Deutschland (EPRD)* befindet sich die periprothetische Infektion, mit 15,6 %, auf Platz zwei der Ursachen für Revisionsoperationen bei Hüftprothesen. Auf Platz eins dominiert, wie in den Jahren zuvor, mit 41,4 %, die aseptischen Lockerung, auf Platz drei, mit 10,8 %, die Luxation, knapp gefolgt von der periprothetischen Fraktur (9,7 %) [29].

Fehlende Leitlinien und uneinheitliche Definitionen erschweren die adäquate Therapie der meist gefürchtetsten Komplikation der Endoprothetik. Erst im Jahr 2013 änderte sich dies, als in Philadelphia das *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* einberufen wurde. Hierbei trafen sich mehr als 400 Delegierte verschiedenster Fachdisziplinen, wie unter anderem der Orthopädie, Infektiologie, Mikrobiologie, Anästhesie, Dermatologie und Nuklearmedizin, um nur einige wenige zu nennen. Im Verlauf von zehn Monaten und nach Auswertung von über 3.500 Publikationen hatten die Delegierten aus 51 verschiedenen Ländern

einen allgemein gültigen Konsens bzgl. der Behandlung eines periprothetischen Infektes zusammengestellt [88]. Dieser Konsens wird auch *Philadelphia Konsens* bezeichnet. Nichtsdestotrotz stellt die periprothetische Infektion ihren Behandler immer wieder vor große, nicht selten frustrierende Herausforderungen [51]. Trotz allen Bemühungen und Überlegungen zur möglichst aseptischen Behandlung, wie den Reinraum-Operationssälen oder der systemischen Antibiotikagabe als periprothetische Prophylaxe [39, 70], ist der prozentuale Anteil an Protheseninfekten mit immer noch 0,5 - 1 % für Hüftprothesen und ca. 1 - 2 % für Knieprothesen nach wie vor nicht zu vernachlässigen [76, 98]. Diese Zahlen werden darüber hinaus um weitere 40 % höher für Revisionsoperationen als für die Erstimplantation geschätzt [118].

1.2.1 Bedeutung für den Patienten und die Gesellschaft

Während der Patient nach einer Endoprothesenimplantation mit komplikationslosem postoperativem Verlauf von einer deutlich verbesserten Lebensqualität profitiert, erfährt er bei der Diagnose einer infizierten Endoprothese signifikante Einschränkungen [20, 82]. Den Betroffenen steht häufig ein langwieriger und aufwendiger Therapieverlauf bevor, welcher sie sowohl physisch als auch psychisch hohen Belastungen aussetzt. Auch mehrere Jahre nach erfolgter Therapie ist es möglich, dass die Patienten nach wie vor unter eingeschränkter Lebensqualität mit erniedrigtem Gesundheitsstatus, Schmerzen und allgemein geringerer Lebensfreude leiden [13]. Langfristig droht unter anderem Arbeitsunfähigkeit, Mobilitätsverlust, bis hin zur dauerhaften Pflege- und Behandlungsbedürftigkeit [112].

Durch die „langen Hospitalisationszeiten, viele Operationen und das Ausbleiben der ‚restitutio ad integrum‘“ entstehen hohe Kosten für sowohl die Kliniken als auch die Gemeinschaft der Versicherten [16]. Analysen von KLOUCHE *et al.* zufolge besteht die Annahme, dass sich die Kosten für durchgeführte Revisionsoperationen auf Grund von Infektionen um das 3,6-fache bis sogar das 6-fache erhöhen im Vergleich zu der komplikationsfrei verlaufenden Primärimplantation [58, 111]. Komplexe

interdisziplinäre Behandlungsstrategien und die kostenintensive Behandlung resistenter Erreger haben hierbei mitunter eine hohe Gewichtung [55].

1.2.2 Pathophysiologie und Keimspektrum

Pathophysiologisch ist die periprothetische Infektion eine fremdkörperassoziierte Entzündung, bei der sich zunächst Bakterien auf der Prothesen- bzw. Zementoberfläche planktonisch ansiedeln. Diese bilden bevorzugt auf körperfremden Materialien ein Mikromilieu zusammengesetzt aus einem Protein-Polysacchariden Biofilm, auch periprothetische Membran genannt [25]. Diese kann nur äußerst schlecht vom körpereigenen Immunsystem, oder von herkömmlichen Antibiotika erreicht werden [24].

Bei der Pathogenese des periprothetischen Infektes unterscheidet man grundsätzlich einmal zwischen einem exogenen und einem hämatogenen Infektionsweg.

Beim exogenen Infektionsweg gelangen die Erreger per continuitatem, sprich schon während der Primärimplantation bzw. einem folgenden operativen Eingriff wie der Revisionsoperation, auf das Implantat. Diese durch exogene Keime verursachten periprothetischen Infektionen treten meist schon innerhalb der ersten zwei Jahre nach Operation auf und stellen mit bis zu zwei Drittel die häufigste Ursache der periprothetischen Infektion da [47]. Etwas seltener ist dagegen die Aussaat von Erregern über den hämatogenen Weg. Dabei kommt es zur Verschleppung von Bakterien die über den Blutweg die Prothese erreichen und besiedeln. Begünstigend wirken hierbei infektionsbedingte Barrierestörungen, wie sie beispielsweise bei einer Harnwegsinfektion, aber auch Traumata und Operationen vorkommen. Diese Infektionen über den hämatogenen Weg zeichnen sich dadurch aus, dass sie zu jedem Zeitpunkt, auch nach vielen Jahren postoperativ, auftreten können [118].

Nach Betrachtung dieser unterschiedlichen Infektionswege wird klar, dass dementsprechend auch unterschiedliche Keimspektren zu erwarten sind. Während beim exogenen Weg vor allem Hautkeime wie koagulasenegative Staphylokokken eine Rolle spielen, sind bei der hämatogenen Infektion auch mit Erregern wie Streptokokken und E.coli zu rechnen. Auch polymikrobielle Infektionen treten mit

einer Häufigkeit von bis zu 20 % auf [20]. Einen genaueren Überblick über die Häufigkeitsverteilung der relevanten Keime bietet Tabelle 1 [29].

Erreger	Häufigkeit in %
Staphylokokken	50 - 60
- Staphylokokkus aureus	25
- Koagulasenegative Staphylokokken	25 - 30
Gramnegative, aerobe Stäbchen	20
Streptokokken	10 - 15
Polymikrobiell	10 - 20
Anaerobier	7 - 10
Andere	2
Kein Keimnachweis	10

Tab. 1: Häufigkeitsverteilung der Erreger bei periprothetischer Infektion

Es ist nicht außer Acht zu lassen, dass bei Implantatträgern im Vergleich zu Personen ohne einliegendem Fremdmaterial eine 100.000-fach kleinere Menge an Bakterien ausreicht, um eine Infektion auszulösen. Ursächlich hierfür ist die gestörte Leukozytenfunktion in Anwesenheit von Fremdkörpern [116]. So kommt es, dass selbst bei perioperativer Antibiotikaprophylaxe bereits 100 colony-forming-units für solch eine Infektion ausreichen [119]. Kommt es zusätzlich zu einer lokalen Verminderung der körpereigenen Immunantwort, kann die Ansiedlung der Erreger auf der Prothese als planktonische Biomembran, entscheidend begünstigt sein. In der modernen Biofilmforschung wird heutzutage davon ausgegangen, dass die Bakterien-Implantat-Interaktion bereits nach zwei bis drei Wochen so ausgeprägt ist, dass in der Regel allein die Entfernung des Implantates eine Infektkontrolle gewährleisten kann [76].

1.2.3 Klassifikation

Die häufigste Verwendung findet die Klassifikation nach Tsukayama (Tab. 2) [109]. Diese unterscheidet vier Manifestationsformen der periprothetischen Infektion. Typ

eins entspricht dem intraoperativen Keimnachweis bei ursprünglich aseptisch angenommener Wechselsituation. Die Typen zwei bis vier unterscheiden sich im Wesentlichen im Zeitpunkt des Auftretens der Symptomatik und geben eine gute Hilfestellung bei der Auswahl geeigneter therapeutischer Maßnahmen. Der Typ zwei, auch Frühinfekt genannt, macht etwa 30 % der periprothetischen Infektionen aus. Er tritt innerhalb der ersten drei Wochen nach Operation auf und ist meist Folge einer intraoperativen Kontamination mit virulenten Erregern. Dies entspricht demnach dem pathophysiologisch exogenen Weg und führt bei den Betroffenen meist frühzeitig zu Beschwerden. Andere Autoren setzen die Grenze für einen Frühinfekt sogar bei bis zu drei Monaten [117].

Bei Typ drei manifestiert sich die Infektion nach der dritten Woche bis einschließlich dem 24. postoperativen Monat. Auch hier gilt eine intraoperative Kontamination als Ursache. In diesem Fall jedoch mit eher niedrig virulenten Erregern, welche im Verlauf den bereits erwähnten Biofilm ausbilden, bis sie schließlich symptomatisch werden. Mit 40 % ist der Spätinfekt die häufigste Manifestationsform. Die vierte und letzte Gruppe beschreibt die Infekte, die mehr als zwei Jahre postoperativ auftreten, und macht 30 % der gesamten Protheseninfekte aus. In diese Gruppe fallen die hämatogenen und die fortgeleiteten Infekte. Sie werden zusätzlich durch Prothesenlockerung, Abrieb und auch Immundefizienz begünstigt [40]. Bei frühzeitiger Diagnosestellung, besteht die Möglichkeit, die Ausbildung eines Biofilms zu verhindern, dies ist in der Praxis jedoch äußerst selten der Fall [96].

Tsukayama	Definition
Typ 1	intraoperativer Keimnachweis
Typ 2	Frühinfekt
Typ 3	(chronischer) Spätinfekt
Typ 4	hämatogener Infekt

Tab. 2: Klassifikation der periprothetischen Infektion nach Tsukayama

1.2.4 Klinische Symptomatik

Klinisch äußert sich die periprothetische Infektion vor allem durch Schmerzen und eine fortschreitende Bewegungseinschränkung. Diese sehr unspezifische Symptomatik führt dazu, dass sie sich nur schlecht von der aseptischen Lockerung unterscheiden lässt. Insbesondere bei der Gruppe der Spätinfektionen wird hierdurch die Diagnosestellung gravierend erschwert. Dieser Tatsache zur Folge werden nicht selten als aseptisch angenommene Lockerungen erst durch einen intraoperativen Keimnachweis diagnostiziert. Da sich die Behandlung der periprothetischen Infektion bedeutend von der der aseptischen Lockerung unterscheidet, resultieren hieraus häufig schwere Folgen für die betroffenen Patienten.

Die klinische Symptomatik und die Pathogenese lassen sich in eine akute und eine chronische Form untergliedern, wobei Mischbilder nicht selten vorkommen und zu weiteren Unsicherheiten führen können. Die akute Infektion äußert sich in teils fulminanten Verläufen mit akuten Schmerzen und Verschlechterung des Allgemeinzustandes der Patienten, bis zum septischen Schock. Im Gegensatz dazu ist die chronische Form durch einen schleichenden Verlauf mit gegebenenfalls schon seit der Primärimplantation bestehender Schmerzen gekennzeichnet. Selten kommt es zu lokalen Entzündungszeichen, eine systemische Beteiligung fehlt in der Regel ganz und septische Krankheitsbilder sind äußerst selten zu beobachten [41].

1.2.5 Diagnostik

In der Diagnostik steht an erster Stelle die anamnestische Abfrage von subjektiven Beschwerden, wie Schmerzen und weiteren Symptomen wie bspw. Bewegungseinschränkung. Hierunter fällt auch die gezielte Frage nach postoperativen Komplikationen (bspw. größere Hämatome oder Wundheilungsstörungen). In einer ausführlichen körperlichen Untersuchung des Gelenkes können ggf. lokale Infektzeichen in Form der fünf Kardinalzeichen der Entzündung gefunden werden. Diese sind: rubor, tumor, calor, dolor und functio laesa, oder auf Deutsch: Rötung, Schwellung, Überwärmung, Schmerzen und gestörte Funktion. Weiterhin gehören auch die subfebrile Temperatur,

Lymphknotenschwellungen sowie intraartikuläre Ergussbildung zu den unspezifischen Symptomen der periprothetischen Infektion [49]. Sie gelten als nicht beweisend und können lediglich als Hinweis auf ein infektiöses Geschehen gewertet werden. Einzig allein beweisend für eine periprothetische Infektion ist eine offensichtliche Fistelung (Abb. 1) oder ein mit dem Gelenk kommunizierender Abszess [67].

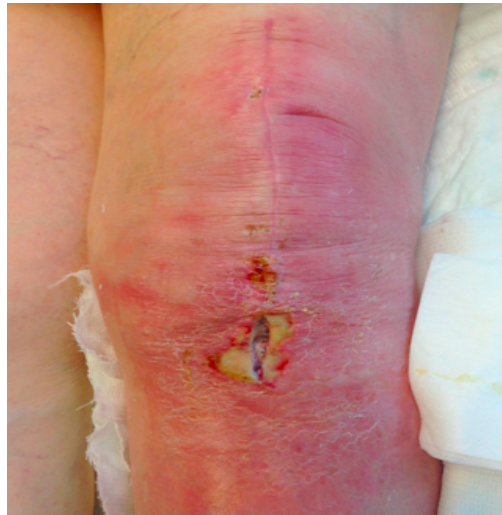


Abb. 1: Linkes Knie einer 78 jährigen Patientin mit Gelenkfistel infrapatellar bei periprothetischer Infektion sechs Monate nach Knieendoprothesenimplantation

An bildgebenden Verfahren wird meist ein konventionelles Röntgen herangezogen. Veränderungen können dabei vor allem im Vergleich zu Voraufnahmen beurteilt werden. Eine im Röntgen früh aufgetretene Lockerung kann einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Infektion liefern. Nichtsdestotrotz hat das Röntgen durch seine geringe Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des periprothetischen Infektes einen eher niedrigen Stellenwert [96].

Bei unklaren Fällen chronischer Infektion besteht darüber hinaus die Möglichkeit die Bildgebung auf eine Szintigraphie (Skelett- und Entzündungsszintigraphie) oder ein PET (Positronen-Emissions-Tomographie) auszuweiten. Diese Verfahren sind sehr kosten- und zeitintensiv und führen gerade in der Frühphase nach dem operativen Eingriff nicht selten zu falsch positiven Ergebnissen [64]. Diese diagnostischen Maßnahmen kommen daher nur in Ausnahmesituationen und gründlicher Indikationsstellung zum Einsatz [35].

Ein weiteres diagnostisches Mittel stellt die laborchemische Untersuchung dar. Hier werden insbesondere Entzündungsparameter, wie das C-reaktive Protein (CRP), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) und die Leukozytenzahl, berücksichtigt [104]. Ausschlaggebend ist dabei die Kenntnis über deren regelrechten postoperativen Verlauf. Gerade bei low-grade Infektionen ist ein normwertiger oder nur gering erhöhter CRP-Wert nicht selten [76]. Die BKS kann sogar bis mehrere Monate postoperativ deutlich erhöht sein, was die Interpretation erschwert [20]. Eine Leukozytose im Blut kann Ausdruck einer systemischen Ausbreitung sein und ist eher selten zu beobachten [72].

Bei Verdacht auf eine Infektion besteht die Empfehlung einer präoperativen Gelenkpunktion. Diese sollte unter möglichst sterilen Bedingungen und mindestens zweiwöchiger Antibiotikakarenz durchgeführt werden. Das gewonnene Aspirat wird anschließend zehn bis 14 Tage im Labor bebrütet. In diesem Verfahren gelingt Studien zufolge ein Keimnachweis mit einer Sensitivität von 80 - 90 % und einer Spezifität von 95,2 - 99,6 % [2, 41, 69]. Verschiedenste Ursachen können zu falsch-positiven sowie zu falsch-negativen Ergebnissen führen. Besonders bei der Punktion im Bereich der Hüfte kann es durch die im Vergleich zum Knie stärker ausgeprägten Standortflora in bis zu 15 % zu falsch-positiven Ergebnissen kommen. Durch wiederholte Punktionen kann die Sensitivität jedoch gegebenenfalls erhöht werden [87, 97].

Eine höhere Erfolgsquote für den Nachweis kultureller Besiedlung weist die intraoperative Gewinnung von Gewebeproben auf. Mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 98,1 % ist diese der präoperativen Gelenkpunktion deutlich überlegen [30]. Hierbei wird intraoperativ aus verschiedenen Regionen des Gelenkes Gewebe entnommen und anschließend zur kulturellen Anzucht in ein Labor für Mikrobiologie eingeschickt [77]. Zusätzlich erfolgt eine histologische Untersuchung der Biopsate, welche auch periprothetisches Gewebe genannt werden. Dabei erfolgt zum einen eine Auszählung der neutrophilen Granulozyten in zehn Gesichtsfeldern, zum anderen wird das periprothetische Gewebe analysiert und in verschiedene Typen eingeteilt. Zeigt sich ein entzündlicher Gewebetyp und mindestens 23 Neutrophile pro zehn High Power Fields, ist eine Protheseninfektion sehr wahrscheinlich [78]. Dem Konsens der *American Academy of Orthopaedic Surgeons*

(AAOS) zufolge sollten mindestens drei und nicht mehr als fünf solcher periprothetischen Gewebeproben entnommen werden [85, 87]. Dabei gilt nach ihrer Einschätzung ein Infekt als gesichert, wenn mindestens zwei von drei, bzw. zwei von fünf Proben, positiv auf den gleichen Keim getestet werden.

In den letzten Jahren haben weitere neuere diagnostische Maßnahmen an Bedeutung zugenommen. Hierunter fällt unter anderem die Untersuchung von Sonikaten der explantierten Prothesen [93]. Das Prinzip hinter der Sonikation besteht in der besseren Entfernung von an der Implantatoberfläche haftenden Mikroorganismen durch Ultraschallwellen. Damit die Ultraschallwellen die ganze Implantatoberfläche erreichen, wird vor der Sonikation der explantierten Prothese Flüssigkeit zugefügt. Das im Anschluss entstandene Sonikat wird für Kulturen angesetzt und kann auch zur PCR verwendet werden. Mittels der Sonikation sollen bis zu 10.000-mal mehr Bakterien als mit Gewebeproben nachgewiesen, sowie Mischinfektionen und unterschiedliche Bakterien-Morphotypen besser erkannt werden [107].

Eine weitere Neuheit auf dem Markt stellt die Schnelltestung des Alpha-Defensins (AD-1) dar. AD-1 ist ein synovialer Biomarker, der von neutropilen Granulozyten sezerniert und in erhöhter Konzentration bei Protheseninfektionen im Gelenkpunktat nachgewiesen werden kann. Studien ergaben eine Sensitivität von 97,4 % und eine Spezifität von 95,8 %. Die einfache und schnelle Durchführung erhöhen die Attraktivität dieses Schnell-Testes (*Synovasure*, Zimmer) zusätzlich. Nachteile sind die hohen Kosten, sowie die Tatsache, dass keine Aussage über die Art des Keims bzw. der Keime und deren Antibiotikaresistenzen getroffen werden kann [6, 79].

1.2.6 Therapiekonzepte

Die Therapie der periprothetischen Infektion kann zum einen in die prothesenerhaltenden Maßnahmen, zum anderen in den Prothesenwechsel bzw. -ausbau unterteilt werden. Im Vordergrund sollte dabei stets die Sanierung der Infektion, als auch der Erhalt der Gelenkfunktion stehen. Der geringen Anzahl und schlechter Vergleichbarkeit von Studien, sowie den nach wie vor wenigen zu dem

Thema vorhandenen Metaanalysen zur Folge, gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung in der Behandlung der periprothetischen Infektion. Viele Zentren haben aus diesem Grund eigene Therapiealgorithmen entwickelt. Hierbei ist die Art und Weise der Wechseloperation der häufigste Gegenstand der kontroversen Diskussion und spaltet die Herangehensweise der Fachleute in zwei Lager, wobei sowohl die einzeitige als auch die zweizeitige Wechseloperation etablierte Verfahren darstellen.

1.2.6.1 Gelenkerhaltende Verfahren

Ausschließlich bei Frühinfekten und festem Sitz der Prothese, bei welcher es noch zu keiner Biofilmbildung auf der Implantatoberfläche gekommen ist, wird gelegentlich auf die Entfernung der Endoprothese verzichtet [36]. Hierbei sollte besonders auf ein ausgiebiges Débridement geachtet werden, sowie auf eine intensive Spülung mittels Kochsalzlösung (ggf. zusätzlich mittels eines Antiseptikums). Manchmal erfolgt nach dem initialen Débridement noch ein oder mehrere weitere. Zusätzlich sind alle modularen Gelenkteile, sprich Kopf und Inlay, zu entfernen. Das Ganze erfolgt in Kombination mit einer gezielten systemischen Antibiose. Unter strenger Indikationsstellung hat die prothesenerhaltende Therapie eine Erfolgsrate von 60 - 100 % und sinkt signifikant drei Wochen nach dem Infektionszeitpunkt [17, 117]. In die Gruppe der prothesenerhaltenden Maßnahmen zählt auch die alleinige Gabe von Antibiotika. Diese ist nur äußersten Ausnahmefällen, wie der OP-Unfähigkeit oder dem ausdrücklichen Patientenwunsch, vorbehalten [83]. Wichtig hierbei ist, dass die konservative Therapie bei periprothetischer Infektion lediglich eine Infektunterdrückung ermöglicht, jedoch keinerlei Aussicht auf Heilung. Sie sollte daher stets ausschließlich beim Fehlen weiterer Optionen zur Keimsuppression durchgeführt werden [110].

1.2.6.2 Der einzeitige Wechsel

Die Indikation zum Prothesenwechsel wird gestellt, wenn die Symptombdauer der Infektion drei Wochen überschreitet oder die Prothese instabil, das heißt nicht mehr stabil im Knochen verankert ist [118]. Je nach Befundkonstellation und

klinikinterner Präferenz, wird ein einzeitiges oder zweizeitiges Vorgehen bevorzugt. Der einzeitige Wechsel in Kombination mit einer lokalen und systemischen Antibiotikatherapie bei periprothetischer Infektion an der Hüfte wurde zuerst in den 70er Jahren von Buchholz und Engelbrecht beschrieben [10, 11]. Für das Kniegelenk publizierten Göksan und Freeman eine entsprechende Arbeit zu dem Thema einzeitiger Wechsel bei Protheseninfekt [42].

Bei dem einzeitigen Wechselfahren wird zunächst die keimbefallene Prothese explantiert und jeglicher Knochenzementrest entfernt. Im Anschluss erfolgt auch hier ein ausgiebiges Débridement aller infektauffälliger Strukturen sowie Spülung mittels Jet-Lavage. Bei der zum Schluss durchgeführten Neu-Implantation wird zusätzlich ein antibiotikahaltiger Knochenzement mit eingebracht. Als Trägermedium wird hierbei PMMA-Knochenzement verwendet. Studien zufolge kann mittels dieser lokal applizierten Antibiose die Erfolgsquote der Sanierung von 60 % auf 83 % gesteigert werden [46]. Voraussetzung für das gesamte Vorgehen ist eine vorherige Keimbestimmung mit Resistenzmuster. Buchholz konnte nachweisen, dass sein einzeitiger Wechsel bei grampositiven Erregern bessere Ergebnisse erzielte als bei gramnegativen. Bei unbekanntem Erregerspektrum sollte demnach dieses Verfahren nicht durchgeführt werden und gilt daher auch als Kontraindikation für den einzeitigen Wechsel [59]. Weiterhin ist der einzeitige Wechsel nicht erfolgsversprechend und kontraindiziert bei Immunsuppression, bestehender Fistelung, Pilzinfektionen sowie bei den wie folgend aufgelisteten Problemkeimen:

E – Enterococcus faecium mit Vancomycin-Resistenz

S – Staphylococcus aureus und epidermidis mit Multiresistenzen

K – Klebsiella und ESBL-produzierende E. coli

A – Acinetobacter baumannii

P – Pseudomonaden

E – Enterobacteriaceae

Diese Pathogene sind im klinischen Alltag auch unter dem Akronym „ESKAPE“ bekannt und stellen nicht nur im Fachbereich der Endoprothetik ein immer größer

werdendes Problem dar [94]. Die Empfehlungen bei periprothetischer Infektion verweisen hier eindeutig auf ein zweizeitiges Vorgehen.

Nichtsdestotrotz lassen sich folgende Vorteile des einzeitigen gegenüber dem zweizeitigen Wechsel auflisten:

- niedrigeres Risiko von operativen Komplikationen bei nur einmaligem Eingriff
- die Weichteile werden nur einmal belastet
- keine Gefahr durch Spacerkomplikationen (Dislokation/Bruch) [68]
- keine implantatfreie-Zeit und dadurch kürzere Immobilisierung
- die Psyche des Patienten wird durch die kürzere Hospitalisierungszeit und Immobilisierung weniger in Mitleidenschaft gezogen [23]
- geringere Kosten für Gesundheitssystem und Volkswirtschaft durch kürzere Hospitalisierungszeiten

1.2.6.3 Der zweizeitige Wechsel, Resektionsarthroplastik, temporäre Arthrodesse

Für Fälle, in denen für die unter 1.2.6.2 genannte Methode Kontraindikationen herrschen, bietet sich der zweizeitige Wechsel an. Dieser ist im Prinzip immer möglich und stellt in Deutschland das häufigste Vorgehen dar. Dies stellte bereits Prof. Dr. med. B. Fink auf dem Symposium im Rahmen des *DKOU (Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie)* 2011 in Berlin fest, in seinem Beitrag mit dem Titel *Septische Revisionsendoprothetik – eine interdisziplinäre Herausforderung* [30].

Bei der zweizeitigen Wechseloperation erfolgt in einem ersten operativen Eingriff die komplette Entfernung der Prothese sowie allen Fremdmaterials mit anschließendem radikalem Débridement und Spülung. Gleichzeitig wird in dieser ersten Sitzung ein lokaler Antibiotikaträger eingebracht. Dieser besteht ebenfalls meist aus PMMA als Trägermedium und wird als Spacer implantiert. Der in der ersten OP eingebrachte Spacer wird anschließend im Durchschnitt vier bis zwölf Wochen belassen [1]. Zuletzt erfolgt dann in einer zweiten OP die Reimplantation der Totalendoprothese [57]. Diese Resektionsarthroplastik, die an der Hüfte auch Anlage einer Girdlestone-Situation genannt wird, bietet eine sichere Infektbehandlung und lässt Heilungsraten

von über 90 % erreichen [32, 63, 114]. Befürworter des zweizeitigen Verfahrens betonen u.a. folgende Vorteile:

- prozentual höhere Heilungsraten
- kürzere OP-Zeit der einzelnen OPs gegenüber der im Schnitt längeren einzeitigen Revision
- bei Infektpersistenz nach dem ersten operativen Eingriff muss nicht erneut eine fest integrierte Prothese explantiert werden
- bei Infektfreiheit können bei der Reimplantation auch zementfreie Implantate verwendet werden

1.2.6.4 Alternative Therapieverfahren – Arthrodesse, Ablation

Trotz der angestrebten Wiederherstellung eines funktionsfähigen Gelenkes, kann in seltenen Fällen eine Reimplantation unmöglich sein. Andauernde Infektrezidive und dadurch extrem langwierige Verläufe führen nicht selten beim Patienten zum Wunsch nach einer „definitiven“ Lösung, wie es die Arthrodesse (dt. Gelenkversteifung), Anlage einer Gelenkfistel oder die Amputation beim Kniegelenk, bzw. die endgültige Versorgung mit Girdlestone Anlage beim Hüftgelenk darstellen. Weitere Faktoren, die in der Planung einer Reimplantation miteinbezogen werden sollten und sie ggf. unmöglich machen, sind [105]:

- das Ausmaß des knöchernen Defektes
- der Zustand des Streckapparates am Kniegelenk
- das Vorhandensein einer chronischen Osteitis
- der Allgemeinzustand des Patienten
- das Ausmaß des Weichteildefektes

Als ultima ratio bleibt in seltenen Fällen nur noch die Versteifung des Gelenkes oder die Exartikulation bzw. Amputation im Hüft- oder Kniegelenk. Beides resultiert in einer Unbeweglichkeit und oft hochgradiger Pflegebedürftigkeit des Patienten. Hüftgelenksexartikulierte Patienten können meist nicht mal mehr frei sitzen und Oberschenkelamputierte im hohen Alter oft nicht mehr mit Prothesen versorgt

werden. Nichts desto trotz können in äußerst seltenen Fällen diese Lösungsalternativen als Instanz der letzten Wahl indiziert sein. Beispiele hierfür sind die vitale Bedrohung im Rahmen eines sonst unbeherrschbaren septischen Geschehens oder auch die absolute Funktionslosigkeit der Extremität, aufgrund fehlender Knochen-, Weichteil- oder Gefäß- und Nervensubstanz.

1.2.7 Mögliche Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren für die periprothetische Infektion sind bekannt [4, 27, 38, 86, 95, 100]:

- hohes Lebensalter
- Adipositas per magna (BMI > 30 kg/m²)
- Unterernährung (BMI < 20 kg/m²) bzw. Mangelernährung
- männliches Geschlecht
- Nikotinabusus
- Diabetes mellitus
- Rheumatologische Grunderkrankung
- Erworbene Immunsuppression:
 - HIV
 - Hepatitis
 - immunsuppressive Therapie
- Kortikosteroidtherapie
- Z.n. Wechseloperation am gleichen Gelenk
- Z.n. periprothetische Infektion am gleichen Gelenk

1.3 Zielsetzung dieser Arbeit

Die bakterielle Infektion eines künstlichen Gelenkes ist nach wie vor eine für den betroffenen Patienten bedrohliche und häufig schwer zu behandelnde Erkrankung mit nicht unerheblicher Rezidivrate. Differentialdiagnostisch von der periprothetischen Infektion abzugrenzen sind mechanische Ursachen einer indizierten Wechseloperation. Diese wären z.B. die aseptische Lockerung, Instabilität, Abrieb, Impingement sowie fortgeleitete Schmerzen durch andere

Erkrankungen. Trotz aller modernen Verfahren ist die Diagnose einer periprothetischen Infektion nach wie vor oft nur schwer zu stellen. Wichtig für das therapeutische Vorgehen wäre jedoch eine sichere Diagnosestellung. In dieser Dissertation soll ein Score entwickelt werden, mit dem sich ein Protheseninfekt sicher und zuverlässig vorhersagen lässt, der somit die Diagnosestellung vereinfacht.

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Patientenauswahl

2.1.1. Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden Patienten untersucht, bei welchen es aufgrund von Beschwerden zu einer Revisionsoperation einer Hüft- oder Kniegelenksendoprothese gekommen ist. Mit eingeschlossen wurden alle Fälle, in denen es im Zeitraum vom 01.01.2012 bis einschließlich 31.12.2013, unabhängig der Ursache, zu einer Revisionsoperation gekommen ist. Demnach sind Patienten, bei welchen es aufgrund einer diagnostizierten periprothetischen Infektion zu einem Wechsel gekommen ist, Bestandteil der Studie. Des Weiteren erfolgte der Einschluss aller Patienten, bei denen aufgrund von mechanischen Ursachen, wie z.B. der aseptischen Lockerung, bei Bewegungseinschränkung oder Instabilität eine Wechseloperation vorgenommen wurde. Durchgeführt wurden diese Wechseloperationen im EPZmax des Klinikum Barmherzige Brüder in München.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei welchen es zu keiner Wechseloperation gekommen ist, bzw. ein Wechsel aufgrund einer periprothetischen Fraktur erfolgte. Von Patienten, bei welchen ein zweizeitiges Verfahren durchgeführt wurde, wurde nur die Primäroperation gezählt und ausgewertet, jedoch nicht die Reimplantation.

2.2 Methodik der Datenerhebung

Alle Daten der Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis 31.12.2013 im EPZmax des Klinikum Barmherzige Brüder München operiert wurden, sind in einer hausinternen Datenbank archiviert. In dieser sind neben allen präoperativen

Befunden und diagnostischen Ergebnissen, auch Informationen über die Operationsart und Resultate intraoperativ erfolgter Abstriche und Gewebeproben aufgelistet. Mithilfe des ICD Codes „Infekt bei Prothese“ und „mechanische Komplikation“ wurden im MCC Net alle für die Analyse relevanten Fälle, in denen eine Wechseloperation erfolgt war, ermittelt. Dabei wurden alle prä-, peri- und postoperativen Daten den Krankenakten der hausinternen Datenbank entnommen. Die radiologische Analyse und Klassifizierung erfolgte mithilfe prä- und postoperativer Röntgenbilder. Bei der Auswertung wurde das Hauptaugenmerk auf die diagnostischen Verfahren sowie die bekannten Risikofaktoren eines periprothetischen Infektes gelegt.

2.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

2.3.1 Demographie

Ermittelt und statistisch ausgewertet wurden Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und BMI der Patienten. Von Anfang an unterteilten wir das Patientenkollektiv in zwei Gruppen, je nachdem ob Knie oder Hüfte betroffen war. Innerhalb dieser Gruppen erfolgte wiederum die Einteilung in Infekt ja oder nein, bzw. mechanische Ursache.

2.3.2 Anamneseerhebung/Nebendiagnosen

In der Klinik ist es häufig schwierig einen Protheseninfekt von einer mechanischen Ursache, auf Grund von eingeschränkter bzw. schmerzhafter Prothesenfunktion, zu unterscheiden. Nichts desto trotz steht in der anamnestischen Befragung die Frage nach Schmerzen bzw. Bewegungseinschränkungen, auch wenn diese häufig ungenau und schwer zu objektivieren sind, im Vordergrund. Im Rahmen dieser Dissertation wurden jegliche Vorerkrankungen als auch Nebendiagnosen des untersuchten Patientenkollektivs erfasst. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf solche Nebendiagnosen gelegt, welche in der Literaturrecherche einen hohen Zusammenhang mit dem Vorkommen eines Protheseninfektes aufwiesen. Diese Risikofaktoren waren, neben dem Geschlecht, Alter und BMI, eine in der Vergangenheit erfolgte Wechseloperation am gleichen Gelenk, ein vorheriger Protheseninfekt am gleichen Gelenk, immunsuppressive Therapie zum OP-Zeitpunkt,

die Kortikosteroidtherapie, Raucheranamnese, ein vorhandener Diabetes mellitus, eine rheumatologische Grunderkrankung und eine HIV- oder chronische Hepatitis Erkrankung.

2.3.2.1 Wechseloperationen/Vorinfekte

Betrachtet wurde, ob bereits ein operativer Prothesenwechsel an der mit einer Prothese versorgten Hüfte bzw. dem Knie erfolgt war. „Wechseloperation“ wurde dabei so definiert, dass bei der Hüftprothese mindestens Kopf und Inlay bei Frühinfekt, bis hin zu Pfanne und Schaft gewechselt wurden. Dementsprechend erfolgte am Knie bei Frühinfekt der Wechsel des Onlays, bei ausgedehnterem Befund bzw. Spätinfekt auch der Femur- sowie Tibiakomponente. Bei Spätinfekt und Operabilität des Patienten wurde grundsätzlich ein kompletter Prothesenwechsel vorgenommen. Des Weiteren wurde ein in der Vergangenheit diagnostizierter periprotetischer Infekt des gleichen Gelenkes in die Analyse mit einbezogen.

2.3.3 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung wurden Haut-, Weichteil- und Narbenverhältnisse inspiziert. Hierbei wurde speziell auf Hinweise einer lokalen Infektion geachtet. Bei der Erstellung des Scores wurden die Befunde dieser klinischen Untersuchung mitberücksichtigt. Dies erfolgte indem erhoben wurde ob der Untersucher während des präoperativen Konsils in der körperlichen Untersuchung Zeichen auf Infektion verzeichnet hatte. Bei diesen Infektzeichen handelt es sich um die Kardinalzeichen der Entzündung. Außerdem wurde erhoben ob eine Fistelung beobachtet werden konnte. Das Vorhandensein einer Fistel fand in der Erstellung des Scores allerdings keinerlei Berücksichtigung da diese per Definition zur Diagnosestellung eines Protheseninfektes ausreicht und es bei diesen Patienten somit keiner weiteren Hilfestellung in Form eines Scores zur Diagnosefindung bedarf.

2.3.4 Radiologische Daten/Defektklassifikation

Jeder einzelne Patient erhielt präoperativ vor der Wechseloperation eine radiographische Darstellung des betroffenen Gelenks, welche in der internen

Datenbank PACS (*Picture Archiving and Communication System*) gespeichert vorliegt. Durchgeführt wird diese Darstellung bei der Hüfte in einer auf die Symphyse zentrierten Beckenübersichtsaufnahme und axialer Hüftaufnahme nach Lauenstein. Beim Kniegelenk erfolgt eine konventionelle Röntgenbildgebung in zwei Ebenen sowie eine Patella Tangentialaufnahme. Zur Bestimmung der Achsenverhältnisse des Knies wird meist zusätzlich eine stehende Ganzbeinaufnahme beidseits durchgeführt. Bei Bedarf wurden ebenfalls ein CT-Becken oder ein Rotations-CT durchgeführt. Die erfolgten Bildgebungen wurden auf Lockerungszeichen untersucht. Zeichen hierfür sind eine sichtbare Lysezone, die Ausbildung eines Saumes um das Implantat herum und Lageveränderung der Prothesenkomponenten. Zur Beschreibung der Lokalisation von Lysezonen der Schaft-Prothesengrenze bei Hüftprothesen erfolgt die Einteilung nach Gruen [43]. Die Klassifikation des knöchernen Defekttypes an Pfanne und Schaft bei Hüft-TEP erfolgte nach Paprosky [84]. Der Einfachheit halber wurde in dieser Arbeit jedoch nur bewertet, ob ein Lysesäumen jeweils bei Hüft- oder Knieprothese in der Röntgenbildgebung sichtbar war und nicht wie ausgedehnt bzw. welche Lokalisation er hatte (Abb. 2). Mit Lysesäumen einhergehend kann eine Prothesenlockerung auftreten. Hier unterscheidet man die aseptische von der septischen Lockerung [28] (Abb. 3).



Abb. 2: Lysesaum um die Schaftprothese bei Hüft-TEP

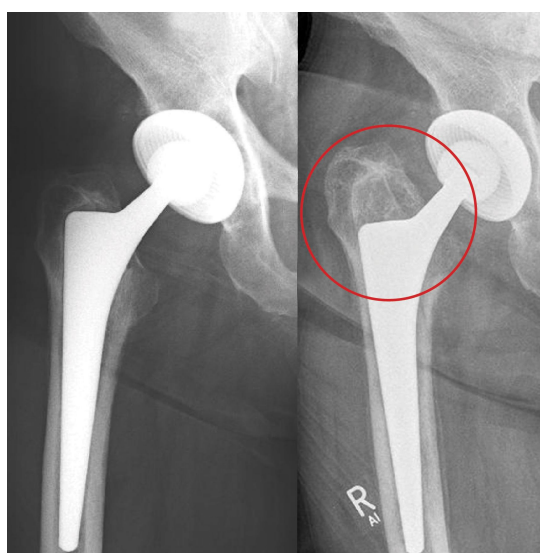


Abb. 3: Lockerung der Schaftprothese bei Hüft-TEP (links: korrekter Prothesensitz bei Primär-OP; rechts: sichtbare Lockerung zwei Monate später)

Ebenfalls in die Beurteilung miteinbezogen wurde, ob es zu heterotopen Ossifikationen gekommen war. Diese entstehen aufgrund eines Umbaus von Weichteilgewebe in knöchernes Gewebe (Abb. 4). Die Ursache hierfür ist nach wie vor unklar. Zu den Risikofaktoren für Entstehung von heterotopen Ossifikationen zählen beispielsweise der Weichteilschaden, der während der Primär-OP der Prothese entsteht, Polyarthrit, bereits bestehende ipsi- oder kontralaterale heterotope Ossifikation, aber auch Faktoren wie Geschlecht und Alter des Patienten. Bei bekannten Risikogruppen ist es daher möglich, prospektiv eine prophylaktische Therapie in Form von Bestrahlung oder die systemische Therapie mit NSAR einzuleiten [60].

Auch eine Luxation des mit einer Prothese versorgten Gelenkes kann in der Röntgendarstellung beurteilt und diagnostiziert werden. Bei Knieprothesen ist eine Luxation des Inlays typisch, während es bei Hüftprothesen zur Luxation der gesamten Schaftprothese aus der Pfannenprothese kommen kann (Abb. 5).



Abb. 4: Heterotope Ossifikationen bei Hüft-TEP



Abb. 5: Luxation bei Hüft-TEP

Weitere Ursachen einer mechanischen Komplikation und im Röntgenbild beurteilbar sind die Protrusion bei Hüft-TEP sowie der Überstand der Prothese bei Knie-TEP. Mit Protrusion ist das Verschieben der Gelenkpfannen-Prothese in das kleine Becken gemeint (Abb. 6), was zu schmerzhafter Bewegungseinschränkung und Beinverkürzung führen kann. Von einem Überstand der Prothese spricht man bei

einer zu großen Femur- bzw. Tibiakomponente der Prothese für die knöchernen Strukturen des Patienten bei Knieprothesen (Abb. 7). Hierdurch kann es zu Reibungen an Sehnen, Bändern und muskulären Strukturen kommen, wodurch das Risiko für spätere Beschwerden der Knieprothese erhöht ist [49].

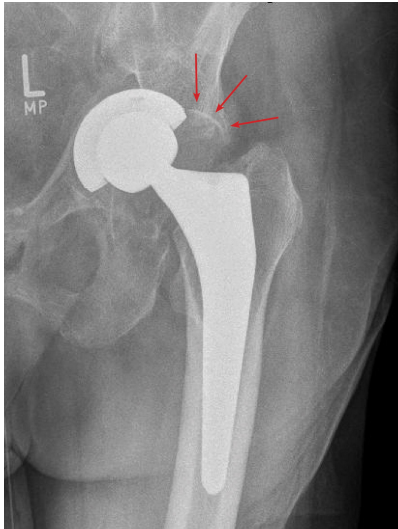


Abb. 6: Prostrusion bei Hüft-TEP; die roten Pfeile markieren den ursprünglichen Pfannensitz



Abb. 7: Überstand der Tibiakomponente bei Knie-TEP

2.3.5 Laborchemische Diagnostik

Für die laborchemische Analyse und Erstellung des Scores wurden der CRP-Wert, die BKS und die Leukozytenzahl im Blut ausgewertet. Nach klinikinternem Standard galten hierbei folgende laborchemische Befunde als normwertig:

- CRP: < 5 mg/l
- BKS 1h: 1,0 - 10,0 mm
- BKS 2h: 1,0 - 20,0 mm
- Leukozyten: 4,0 - 10,0 x 10³/μl

Bei allen Patienten wurden die Laborwerte für CRP, BKS nach 1h und BKS nach 2h sowie die Leukozyten untersucht und ausgewertet. Besondere Berücksichtigung fand hier vor allem die Erhöhung einer der hier aufgeführten Werte über die festgelegte Norm.

2.4 Mikrobiologie und Histopathologie

2.4.1 Diagnostischer Algorithmus der periprothetischen Infektion

Nach dem zum Zeitpunkt der Studie in den Jahren 2012 und 2013 klinikinternen Standard wurde bei allen Patienten, bei welchen ein V.a. periprothetische Infektion vorlag, zur diagnostischen Sicherung eine Gelenkpunktion des betroffenen Gelenkes durchgeführt. Dies erfolgte bei der ambulanten Vorstellung unter sterilen Kautelen und bei Hüftprothesen zusätzlich unter Bildwandlerkontrolle in der Klinik. Sowohl beim Knie als auch der Hüfte wurde nach Möglichkeit mindestens 1 ml Punktat gewonnen. Die Bestimmung der Leukozyten als auch der Anteil der neutrophilen Granulozyten im Punktat sowie die mikroskopische Analyse erfolgten hausintern. Gleichzeitig wurden ein Teil der Proben zur mikrobiologischen Untersuchung in das Labor *Becker, Olgemöller und Kollegen* in München transportiert. Dort wurden aus den Proben Kulturen zur 14-tägigen Bebrütung angelegt und im Rahmen der Infektklassifikation alle gefundenen Keime ausgezählt und das Keimspektrum analysiert.

2.4.2 Intraoperative Exzidatentnahme

Zur Sicherung bzw. zum Ausschluss der Diagnose „periprothetische Infektion“ wurden intraoperativ drei bis fünf Exzidate aus Gelenkinnenhaut, den beteiligten knöchernen Strukturen sowie ggf. Fistel- und Abzessgewebe zur mikrobiologischen Untersuchung entnommen. Im oben erwähnten Labor wurden hiervon Kulturen für 14 Tage angelegt. In Anlehnung an den Konsens des AAOS [87], wurden beim Vorliegen von mindestens zwei positiven Proben mit demselben Keim eine periprothetische Infektion diagnostiziert und ein Antibiotogramm erstellt. Weiterhin erfolgte eine histopathologische Untersuchung und Aufarbeitung der intraoperativ entnommenen Gewebeproben, der sogenannten periprothetischen Membran. Dabei erfolgte zum einen eine Auszählung der neutrophilen Granulozyten in zehn Gesichtsfeldern. Zum anderen wurde die periprothetische Membran analysiert und in verschiedene Typen gemäß der Konsens-Klassifikation [77] eingeteilt:

- Abrieb-induzierter Typ / Typ I
- Infektiöser Typ / Typ II
- Mischtyp / Typ III
- Fibröser Typ (Indifferenztyp) / Typ IV

Zeigte sich ein entzündlicher Gewebetyp (Typ II oder III) und mindestens 23 neutrophile Granulozyten pro zehn High Power Fields, ist eine Protheseninfektion sehr wahrscheinlich und wurde somit als positive histopathologische Untersuchung gewertet [78].

2.4.3 Diagnosestellung periprothetische Infektion

Im Rahmen des zum Zeitpunkt der Studie klinikinternen Standard, wurde angelehnt an den Konsens des AAOS [51] die Diagnose „periprothetische Infektion“ bei Vorhandensein der folgenden Kriterien gestellt:

1. Vorhandensein einer Fistelung oder mit dem Gelenk kommunizierender Abzess
2. Nachweis mindestens zwei positiver Proben mit demselben pathogenen Keim zweier unabhängiger Gewebe- oder Gelenkflüssigkeitsproben des betroffenen Gelenkes
3. Vorliegen von mindestens drei der folgenden Kriterien:
 - a. erhöhte BKS oder CRP-Konzentration im Blutserum
 - b. erhöhte Leukozytenzahl in der Synovia (> 3000 Zellen/ μ l)
 - c. erhöhter Anteil segmentkerniger neutrophiler Granulozyten in der Synovia (>80 %)
 - d. einmaliger Nachweis eines Keimes in einer Gewebe- oder Gelenkflüssigkeitsprobe des betroffenen Gelenkes
 - e. positive histopathologische Untersuchung

2.5 Therapiemaßnahmen und operatives Vorgehen

Alle Operationen wurden nach klinikinternem Standard und, wenn klinisch vertretbar, erst nach Erhalt eines Antibiotogrammes durchgeführt. Bei Sepsis bzw. drohender Sepsis, wurde hiervon gezwungenermaßen abgewichen und noch vor antibiotischer Resistenzbestimmung operativ eingegriffen. Bei den nachfolgend beschriebenen Therapiemaßnahmen sowie den operativen Durchführungen handelt es sich um die Standards zum Zeitpunkt der erstellten Studie in den Jahren 2012 und 2013.

2.5.1 Prothesenerhalt bei Frühinfekt

Als Frühinfekt wurden die Infektionen klassifiziert, welche entweder innerhalb der ersten drei Wochen nach Implantation oder weniger als acht Tage nach einem akut aufgetretenen hämatogenen Infekt auftraten. Zusätzlich hierfür definierend waren auch ein nach wie vor fester Sitz der Prothese sowie keinerlei Anzeichen für Fistelung. Nach klinikinterner Empfehlung wurden diese Patienten mit einem Austausch der wechselbaren Anteile, wie Kopf- und Inlay bei Hüft-TEP, oder Onlay bei Knie-TEP bzw. Buchse und Onlay bei einem achsgeführten Scharniergelenk, behandelt. Der jeweilige Eingriff wurde mit einem ausgiebigen Débridement sowie Jet-Lavagierung kombiniert. Anschließend wurden die Patienten bis zum Erhalt des Antibiotogramms kalkuliert antibiotisch mit dem Kombinationsarzneimittel Amoxicillin/Clavulansäure drei Mal tägl. i.v., bzw. bei ausgeprägter Resistenz wie bspw. bei MRSE und MRSA mit Vancomycin zwei Mal 1 g tägl. i.v., behandelt. Bei Penicillinallergie wurde alternativ zu Amoxicillin auf die Gabe von Imipenem drei Mal 600 mg i.v. oder Avalox 400 mg erst i.v. später p.o. ein Mal tägl. ausgewichen. Danach erfolgte die weitere antibiotische Therapie testgerecht nach Schema.

2.5.2 Zweizeitiges Vorgehen bei Spätinfekt bei Hüft-TEP/

Anlage einer Girdlestone-Situation

Bei Protheseninfekten die nach mehr als drei Wochen nach der Implantation auftraten, wurde bei den Patienten dieser Studie in der Regel von einem Spätinfekt ausgegangen und ein Wechsel der Prothese vorgenommen. Ausnahmen waren

sogenannte hämatogene Frühinfekte mit weniger als drei Wochen Symptomen nach vermuteter Keimaussaat, die wie Frühinfekte behandelt wurden. Der zweizeitige Wechsel stellte 2012 und 2013 den klinikinternen Standard des EPZmax des Klinikum Barmherzige Brüder München dar und wurde daher nicht nur in den unter 1.2.6.2 genannten Kontraindikationen für das einzeitige Vorgehen angewandt, sondern in allen Fällen der septischen Revisionsendoprothetik dem einzeitigen Wechsel vorgezogen. Lagerung und Zugangswege werden im Nachfolgenden kurz erläutert.

Die Operation erfolgte je nach primärem Zugangsweg und Lokalisation eines eventuellen Weichteilabzesses bzw. einer Fistel von anterolateral, lateral oder dorsal. Nach Hüftgelenkszugang, wenn möglich unter Exzision der alten Operationsnarbe, folgte die weitest mögliche Freilegung der Gelenkkapsel sowie das radikale Débridement jeglichen Infektgewebes inklusive Spülung mit bspw. NaCl-Lösung (0,9 %). Gegebenenfalls vorhandene Fisteln wurden, wenn umsetzbar, in den Zugang miteinbezogen oder alternativ über einen kurzen Zugang samt Fistelgang exzidiert. Anschließend erfolgte die Eröffnung der Gelenkkapsel mit Entnahme mehrerer Proben des Gelenkergusses. Hieraufhin wurde die Gelenkkapsel radikal débridiert. Nach Luxation der Hüft-TEP und Einstellung der Femureingangsebene wurde nun die Entfernung der Schaftprothese durchgeführt. Hierbei wurde, wenn nötig, ein Ausschlaginstrumentariumset genutzt. Insbesondere bei langen zementfreien Prothesen erfolgte ggf. eine Fensterung des Femurschaftes und eine L-förmige Ablösung des M. vastus lateralis. Bei zementierten Prothesen wurde zu diesem Zeitpunkt mit verschiedenen Meißeln und Gewindeausschlagern endofemoral der alte Zement vollständig entfernt. Ein hierbei hilfreiches und klinikintern häufig genutztes Instrument war das *OSCAR System (Orthosonics System for Cemented Arthroplasty Revision, Endocon)*. Durch die oszillierende Instrumenenspitze wurde der Zement dabei lokal aufgeweicht und ließ sich anschließend beim Ausschaben leichter abtragen [33]. Das entfernte Granulationsgewebe wurde zur histologischen Untersuchung eingeschickt. Nach der anschließenden Überbohrung des Markraumes erfolgte eine ausführliche Jet-Lavage des selbigen. Wenn auf Grund von massiven infektbedingten Läsionen im Knochen nötig erfolgte ggf. die zusätzliche Resektion von Teilen des proximalen Femurs. Anschließend wurde die Entfernung der Pfanne vorgenommen. Nach Darstellung der

Pfanne erfolgte die Entfernung unter Zuhilfenahme von Meißeln und Stößeln. Insofern vorhanden, wurde der Zement entfernt und wie beim Femur die Infektmembran débridiert und eine Jet-Lavagierung durchgeführt. Abschließend wurde der Operationssitus auf möglichst vollständiges radikales Débridement kontrolliert und wenn nötig die Gelenkpfanne schrittweise weiter ausgefräst. Biopsate wurden zur mikrobiologischen Diagnostik, wie in Kapitel 2.4.2 beschrieben, entnommen. Nach der Entnahme aller Biopsien, wurde mit der präoperativ festgelegten systemischen Antibiose begonnen, ein Wechsel der sterilen Handschuhe vorgenommen und das Gelenk für einige Minuten lavagiert. Beim zweizeitigen Vorgehen wurde nun eine antibiotikahaltige Zementkugel (z.B. Gentamycin, Clindamycin oder Vancomycin) als so genannter „Abstandhalter“ in das Acetabulum eingebracht. Der Schaftraum wurde bis zum proximalen Femurende mit einem antibiotikahaltigen Revisionspalacos ausgestopft. Nach vollständiger Aushärtung des Revisionszementes erfolgte eine erneute Spülung des Gelenkes. Wenn erforderlich wurde eine Redondrainage eingelegt mit abschließend dreischichtigem Wundverschluss.

Die Weiterbehandlungsempfehlung in den Jahren 2012 und 2013 sah nun eine Fortsetzung der intraoperativ-begonnen Antibiose nach Schema für weitere sechs Wochen vor. Hierauf folgte die Pausierung der Antibiose für zwei Wochen. Nach Ablauf dieser Zeitspanne wurde eine Gelenkpunktion mit im Anschluss erneuter zweiwöchiger Bebrütung des Aspirates im Labor durchgeführt. Bei erfolgreicher Infektsanierung und unauffälligen Entzündungsparametern in der laborchemischen Analyse, konnte der Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese geplant und in der achten Woche nach Ausbau durchgeführt werden.

2.5.3 Zweizeitiges Vorgehen bei Spätinfekt bei Knie-TEP

Auch beim Spätinfekt der Knieendoprothese wurde klinikintern zum Zeitpunkt der Studie das zweizeitige dem einzeitigen Verfahren vorgezogen, sodass lediglich dieses nachfolgend kurz erläutert wird:

In Rückenlage und Flexion des Kniegelenkes erfolgte der Zugang mit medialer parapatellarer Umschneidung. Dies geschah möglichst unter Einbezug der alten OP-

Narbe und ohne Oberschenkel Blutsperrre. Auch hier wurden wie bei der Hüftprothesenrevision vorhandene Fistelgänge entweder in den Zugang miteinbezogen oder in einem kurzen Zugang exzidiert. Vor Eröffnung des Kniegelenkes erfolgte die Entnahme von Synovialflüssigkeits-Proben mit Hilfe einer Kanüle durch die Gelenkkapsel hindurch. Nach Inzision und Eröffnung der Kapsel wurden weitere Abstriche und Schleimhautproben der Synovia zur histologischen Untersuchung entnommen. Im Anschluss erfolgte die Entfernung jeglichen entzündlich-veränderten Gewebes in einem radikalen Débridement inklusive Synovialektomie. Die Prothesen-Metalteile wurden mit dem Meisel gelöst und unter Zuhilfenahme eines Ausschlaginstrumentariumsets zuerst aus Femur und dann Tibia ausgeschlagen. Anschließend wurden bei zementierten Prothesen die Prothesenreste komplett entfernt. Dabei wurde auch hier das oben beschriebene *OSCAR System* genutzt. Es folgte eine intensive Spülung mittels Jet-Lavage sowie die Entfernung restlicher Anteile der Gelenkschleimhaut aus Kniekehle und Umgebung der Patella. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die präoperativ-festgelegte systemische Antibiose begonnen und die sterilen Handschuhe gewechselt. Gemäß der Hüft-TEP-Revision wurde auch bei der Knie-TEP-Revision mit jeweils ca. 40 g *Palacos* Revisionszement (z.B. Gentamycin- und Clindamycinhaltig) zunächst eine Tibiakomponente nachgebaut, eingebracht und überschüssiger Zement entfernt. Nach Aushärtung dieser wurde eine dementsprechende Femurkomponente nachgeformt und angebracht. Nach endgültiger Aushärtung des Revisionszementes erfolgte die Reponierung mit anschließender Kontrolle der Streckung im Kniegelenk. Nach erneuter ausgiebiger Spülung wurden Redondrainagen eingelegt. Abschließend erfolgte der dreischichtige Wundverschluss. Die intraoperativ begonnene Antibiose wurde nun für mindestens sechs Wochen fortgesetzt. Danach wurde bei unauffälligen laborchemischen Entzündungswerten die Antibiose beendet und nach weiteren zehn Tagen eine erneute Punktion des Kniegelenkes im Intervall durchgeführt. Bei weiterhin unauffälliger Befundkonstellation erfolgte der Wiedereinbau planmäßig in der achten Woche nach Ausbau.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Version 21.0 und mit Hilfe des Programms Excel. In der deskriptiven Statistik wurden der Mittelwert (bzw. der Median) und die Extremwerte als Streumaße angegeben ([Min./Max.]). Das Signifikanzniveau lag für alle Test bei $< 0,05$.

Zur graphischen Darstellung der Ergebnisse der Analyse qualitativer Merkmale wurde in vielen Fällen ein Balkendiagramm oder Boxplot verwendet. Weiterhin wurden Streudiagramme mit Näherungsgeraden zur Darstellung vorhandener Korrelationen zwischen Merkmalen erstellt.

Zur Erstellung des Scores wurden als erster Schritt die univariaten Zusammenhänge zur Zielgröße dargestellt und mit dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Da die Variablen *Alter* und *BMI* stetige Größen sind, wurde hier der T-Test angewandt. Die stetigen Variablen *BKS 1h* und *Leukozyten* wurden in diskrete Variablen umgewandelt. Hierfür wurde mittels binären Entscheidungsbäumen die beste Einteilung gesucht. Anschließend wurden die Daten in einen Trainings- (75% der Daten) und einen Testdatensatz (25% der Daten) unterteilt. Dies diente der Validierung der Ergebnisse. Im Trainingsdatensatz wurden jene Variablen in einer binären Regression auf ihren Einfluss auf die periprothetische Infektion untersucht und modelliert, welche sich in den univariaten Tests als signifikant erwiesen hatten. Das erstellte Modell wurde anschließend mittels schrittweiser Rückwärtsselektion optimiert. Nach Festlegung der im Score aufzuführenden Variablen, wurden diesen in einem sogenannten Punktesystem jeweils variablenspezifische Punkte zugeteilt. Hierzu wurde die Odds Ratio des Regressionsmodells zur Hilfe gezogen. Um die Güte der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit des Modells beurteilen zu können, erfolgte die Darstellung in einer Receiver Operating Characteristic Curve (ROC). Aus dieser ROC-Kurve wurde anschließend der optimale Cut-off Punkt für den Score berechnet und festgelegt. Zusätzlich wurden Sensitivität, Spezifität und die Accuracy (AUC) ermittelt. Dieses Vorgehen wurde anschließend jeweils für die Daten der Patienten mit Hüft- und Knieendprothesen wiederholt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Demographie

Im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2013 erhielten 233 Patienten eine Wechseloperation der Hüftgelenks- und 173 Patienten einen der Kniegelenksendoprothese. Insgesamt wurde somit bei 406 Patienten eine Wechseloperation durchgeführt. Das Patientenkollektiv bestand aus 228 weiblichen und 178 männlichen Patienten. Damit ergibt sich für den oben genannten Zeitraum insgesamt einen prozentualen Anteil von 56,2 % an Frauen, und 43,8 % an Männern, bei welchen eine Wechseloperation vorgenommen wurde (Tab. 3).

Frauenanteil	228 (56,2 %)
Männeranteil	178 (43,8 %)

Tab. 3: Geschlechtsverteilung der Patienten

Es erhielten 109 Frauen eine Revision einer Hüft-TEP und 119 einer Knie-TEP. Bei den Männern dagegen erfolgte bei 124 ein Wechsel der Hüft-TEP und 54 einer Knie-TEP (Abb. 8).

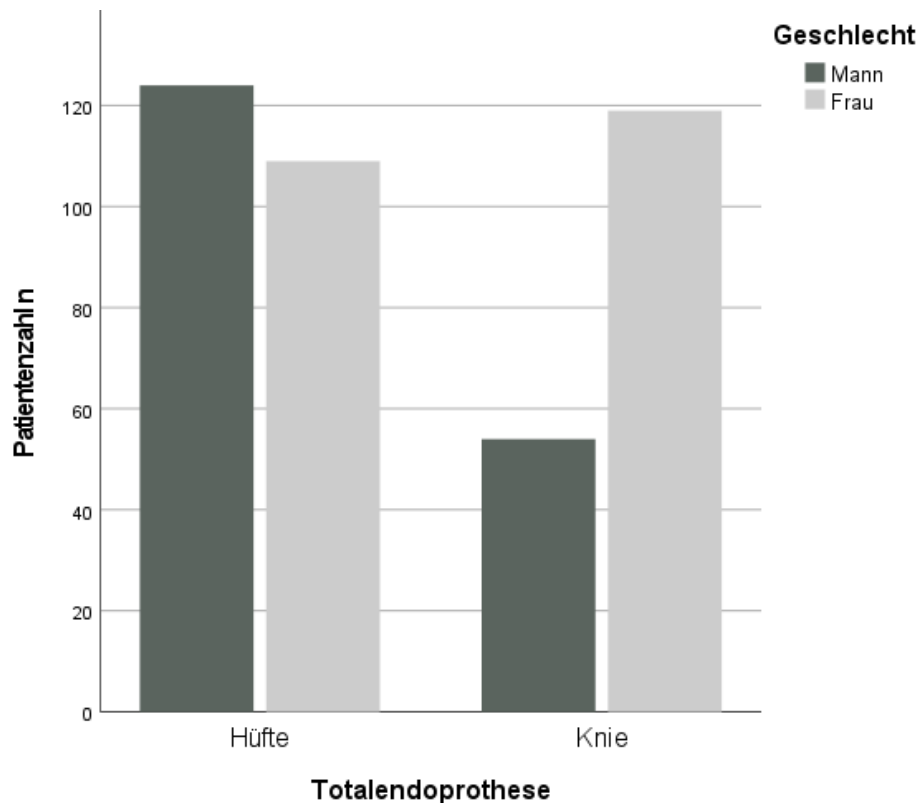


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung von Hüft- zu Knie-TEP in Bezug auf das Geschlecht

Von den insgesamt 406 Fällen lag in 126 davon ein periprothetischer Infekt vor und machte damit 31 % der Operationsindikationen aus. Für die Hüft-TEPs lag die Zahl der periprothetischen Infektionen mit 68 Fällen und damit 29 % aller Hüft-TEP-Revisionen im Vergleich zu den 58 Fällen und damit 34 % infektbedingter Knie-TEP-Revisionen etwas niedriger.

Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Operationszeitpunkt lag bei $70,7 \pm 1,0$ Jahre (Median 72 ; Range 28 – 93 J.). Das der Männer lag insgesamt mit $69,7 \pm 1,5$ Jahre (Median 71; Range 40 – 93 J.) leicht niedriger als das der Frauen mit $71,4 \pm 1,5$ Jahre (Median 73; Range 28 – 92 J., s. Tab. 4). Die Patienten bei welchen ein Protheseninfekt vorlag, zeigten mit einem mittlerer Wert von $70,4 \pm 2,0$ Jahre (Median 72; Range 40 – 91 J.) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Infekt mit $70,8 \pm 1,3$ Jahre (Median 73; Range 28 – 93 J.) vergleichbare demographische Daten.

Alter [Jahre]	72 [28/93]
Alter Frauen [Jahre]	73 [28/92]
Alter Männer [Jahre]	71 [40/93]

Tab. 4: Altersverteilung der Patienten

3.1.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index wurde aus Körpergewicht und Körpergröße nach der Formel $BMI = kg/m^2$ berechnet. Es wurden die Angaben zu Körpergröße und Körpergewicht zum Zeitpunkt des Prothesenwechsels verwendet. Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug $28,3 \pm 0,6 kg/m^2$ (Median 27,3; Range 16,5 – 60,2 kg/m^2). Der BMI der Patienten mit Infekt war mit einem Wert von $29,1 \pm 1,1 kg/m^2$ (Median 27,7; Range 19,5 – 56,9 kg/m^2) etwas höher als das Ergebnis der Patientengruppe ohne Infekt mit $27,9 \pm 1,3 kg/m^2$ (Median 27,0; Range 16,5 – 60,2 kg/m^2 , s. Abb. 9).

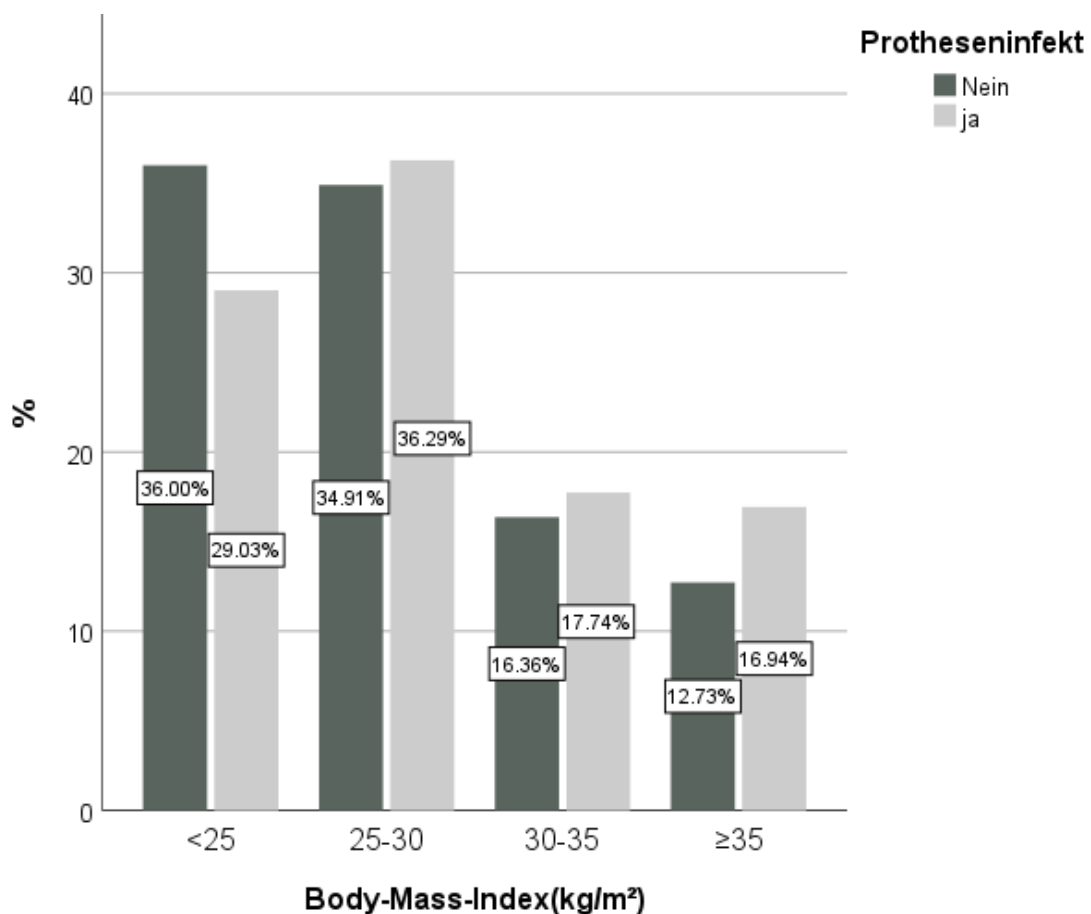


Abb. 9: Verteilung des BMI zum OP-Zeitpunkt bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes

3.1.3 Begleiterkrankungen

24 % (n = 57) der Patienten, die einen Wechsel der Hüftprothese erhielten, hatten keine oder nur eine Begleiterkrankung. Bei 50 % (n = 116) waren zwei bis vier Begleiterkrankungen bekannt und immerhin 26 % (n = 60) der Patienten hatten mehr als vier Begleiterkrankungen. Bei den Patienten mit Knieprothese hatten wiederum 26 % (n = 25) keine, oder nur eine Begleiterkrankung, 53 % (n = 93) zwei bis vier, und 20 % (n = 35) mehr als vier bekannte Vorerkrankungen. Insgesamt ergibt sich für den gesamten Datensatz (Hüfte und Knie zusammengenommen) 20 % (n = 82) der Patienten mit keiner bis einer, 52 % (n = 209) für die der Patienten mit zwei bis vier und 23 % (n = 95) für die mit mehr als vier Begleiterkrankungen (Tab. 5).

Begleiterkrankungen	Absolute und relative Häufigkeit		
	gesamt	Hüft-TEP	Knie-TEP
Kardiopulmonale Erkrankungen			
Kardiologische Erkrankungen	130 (32 %)	80 (34 %)	50 (29 %)
Pulmonale Erkrankungen	75 (19 %)	41 (18 %)	34 (20 %)
Kreislaufenerkrankungen	271 (67 %)	145 (62 %)	126 (73 %)
Onkologische Erkrankungen	6 (2 %)	4 (2 %)	2 (1 %)
Hämatologische Erkrankungen	13 (3 %)	8 (3 %)	5 (3 %)
Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates			
Erkrankungen der Extremitäten	32 (8 %)	14 (6 %)	18 (10 %)
Vertebragene Erkrankungen	24 (6 %)	13 (6 %)	11 (6 %)
Rheumatische Erkrankungen	15 (4 %)	10 (4 %)	5 (3 %)
Erkrankungen des Stoffwechsels			
Schilddrüsenerkrankungen	87 (21 %)	51 (22 %)	36 (21 %)
Hyperurikämie	19 (5 %)	10 (4 %)	9 (5 %)
Fettstoffwechselstörungen	59 (15 %)	35 (15 %)	24 (14 %)
Adipositas per magna	31 (8 %)	13 (6 %)	18 (10 %)
Diabetes mellitus	70 (17 %)	29 (12 %)	41 (24 %)
Osteoporose	13 (3 %)	6 (3 %)	7 (4 %)
Gastroenterologische Erkrankungen	49 (12 %)	33 (14%)	16 (9 %)
Hepatische Erkrankungen	11 (3 %)	4 (2 %)	7 (4 %)
Nephrologische Erkrankungen	45 (11 %)	30 (13 %)	15 (9 %)
Urologische Erkrankungen	10 (3 %)	6 (3 %)	4 (2 %)
Dermatologische Erkrankungen	7 (2 %)	5 (2 %)	2 (1 %)
Ophtalmologische Erkrankungen	15 (4 %)	10 (4 %)	5 (3 %)
Neurologische Erkrankungen	65 (16 %)	35 (15 %)	30 (17 %)
Psychiatrische Erkrankungen	25 (6 %)	15 (6 %)	10 (6 %)
HIV-Erkrankung	1 (0,5 %)	1 (0,5 %)	0 (0 %)
Chronischer C2-Abusus	5 (1 %)	2 (1 %)	3 (2 %)

Tab. 5: Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs

3.1.4 Risikofaktoren

(s. Abb. 10 und 11)

Z.n. Wechseloperation:

Bei 142 Patienten erfolgte mindestens eine Wechsel-OP in der Vergangenheit. 74 Patienten hiervon hatten zum Zeitpunkt der analytischen Auswertung einen Protheseninfekt erlitten, während bei 68 Patienten der Wechsel aufgrund einer mechanischen Ursache erfolgte. Von diesen 142 Fällen waren 85 einem Gelenkersatz an der Hüfte und 57 einem Ersatz am Kniegelenk zuzuordnen. In der Gruppierung der Hüftprothesen hatten 41 Patienten mit Z.n. Wechseloperation einen Infekt der Prothese und 44 eine mechanische Ursache der Wechseloperation. In der Gruppe der Knieprothesen hatten dagegen 33 Patienten einen Protheseninfekt und 24 eine mechanische Komplikation.

Z.n. Protheseninfekt:

In 46 Fällen der 406 Patienten war es bereits in der Vergangenheit zu einer periprothetischen Infektion gekommen. Hiervon gehörten immerhin 39 Patienten zur Gruppe, die einen Wechsel aufgrund einer periprothetischen Infektion erhielten, und nur 7 Patienten zur Kontrollgruppe mit Revision aufgrund einer mechanischen Ursache. 29 Patienten mit Z.n. Protheseninfekt gehörten der Gruppe der Hüft- und 17 der Knieprothese an. Von den 29 Patienten in der Gruppe der Hüftprothesen hatten 22 einen Protheseninfekt und 7 eine mechanische Ursache des Prothesenwechsels. Demnach stammten alle 7 Patienten unserer Studie, die Z.n. Protheseninfekt waren, jedoch aktuell den Wechsel auf Grund einer mechanischen Ursache erhielten, aus der Gruppe der Hüftprothesen. In der Gruppe der Knieprothesen hatten alle 17 Patienten mit Z.n. Protheseninfekt ein Rezidiv.

Immunsuppressive Therapie:

Bei genau einem Patienten war in der Dokumentation eine immunsuppressive Therapie in Form vom Zytostatikum Methotrexat aufgelistet. Dieser Patient litt an einer rheumatologischen Grunderkrankung und erhielt gleichzeitig eine

Kortikosteroidtherapie. Der Wechsel der Knieprothese des Patienten erfolgte auf Grund einer mechanischen Komplikation.

Kortikosteroidtherapie:

Acht Patienten erhielten zum Operationszeitpunkt eine Kortikosteroidtherapie. Hiervon wurde bei einem Patienten die Revisionsoperation bei periprothetischer Infektion einer Hüftprothese durchgeführt.

Nikotinabusus:

45 Patienten gaben an Raucher zu sein. Davon wurden 16 Patienten auf Grund eines Protheseninfektes behandelt, während 29 keinen Hinweis auf Infektion zeigten.

Diabetes mellitus:

In 71 der 406 Fälle lag die Diagnose Diabetes mellitus vor. Es handelte sich hierbei ausschließlich um Typ 2-Diabetiker. Bei 27 der 71 Diabetes-Erkrankten lag eine periprothetische Infektion vor. Die restlichen 44 bekamen die Revision auf Grund einer mechanischen Ursache.

Rheumatologische Grunderkrankung:

Bei 17 der 406 Patienten war eine rheumatologische Grunderkrankung bekannt. Hiervon lag in fünf Fällen ein periprothetischer Infekt vor. Im Gegensatz hierzu konnte bei den restlichen zwölf Patienten die Wechsel-Operation keiner Infektion zugeordnet werden. Drei der rheumatisch-erkrankten Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Prothesenwechsels eine Kortisontherapie, wovon einer zusätzlich das immunsuppressive Medikament Methotrexat einnahm. Hiervon gehörte nur einer in die Gruppe der Protheseninfekte, sprich es lag in einem einzigen Fall von Protheseninfekt gleichzeitig eine rheumatologische Grunderkrankung, und eine aktuelle Kortisontherapie vor.

HIV Erkrankung:

Nur ein Patient ist an einem HI-Virus erkrankt. Dieser wurde zum OP-Zeitpunkt zusätzlich mit einer antiretroviralen Therapie (Raltegravir und *Truvada*) behandelt. Der Patient erhielt den Wechsel auf Grund einer mechanischen Komplikation.

Hepatitis Erkrankung:

Die Diagnose einer Hepatitis Erkrankung lag in zehn der 406 Fälle vor. Es handelte sich ausschließlich um virale Hepatitis Erkrankungen, davon in sechs Fällen um eine chronische Hepatitis-B und in vier Fällen um eine chronische Hepatitis-C Erkrankung. Bei zwei der mit einer chronischen Hepatitis-B Erkrankten war es zu einer periprothetischen Infektion gekommen. Die restlichen acht erhielten einen Prothesenwechsel auf Grund einer mechanischen Komplikation.

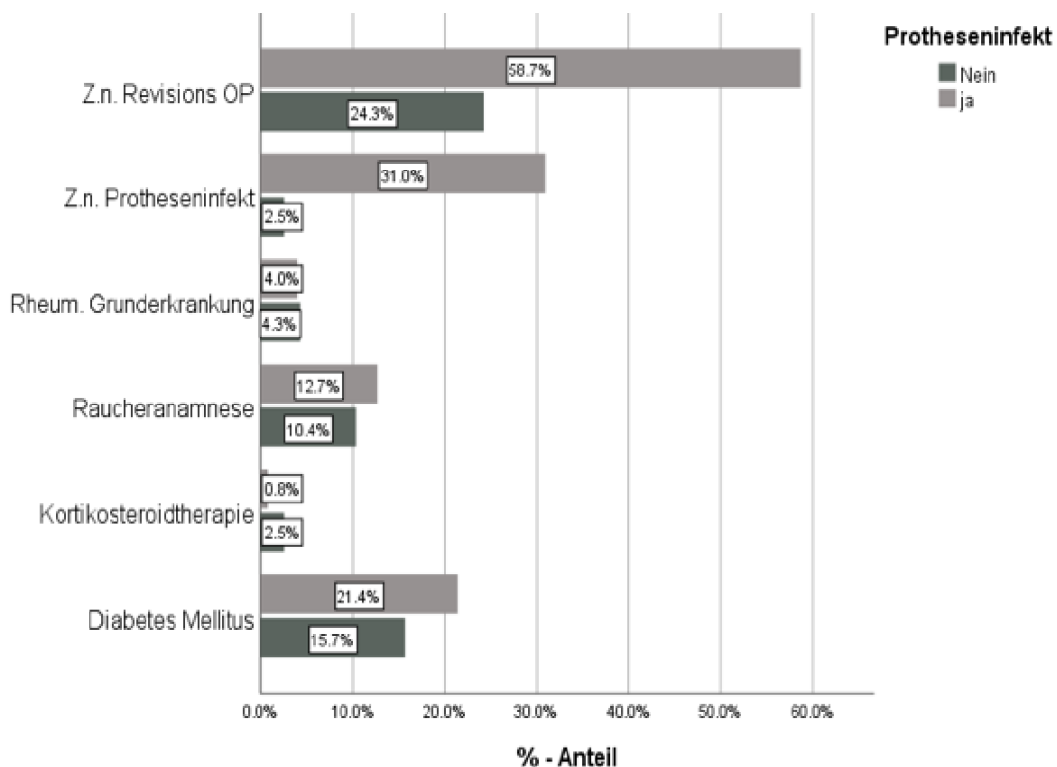


Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Risikofaktorhäufigkeiten bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes hinsichtlich beider Prothesentypen insgesamt

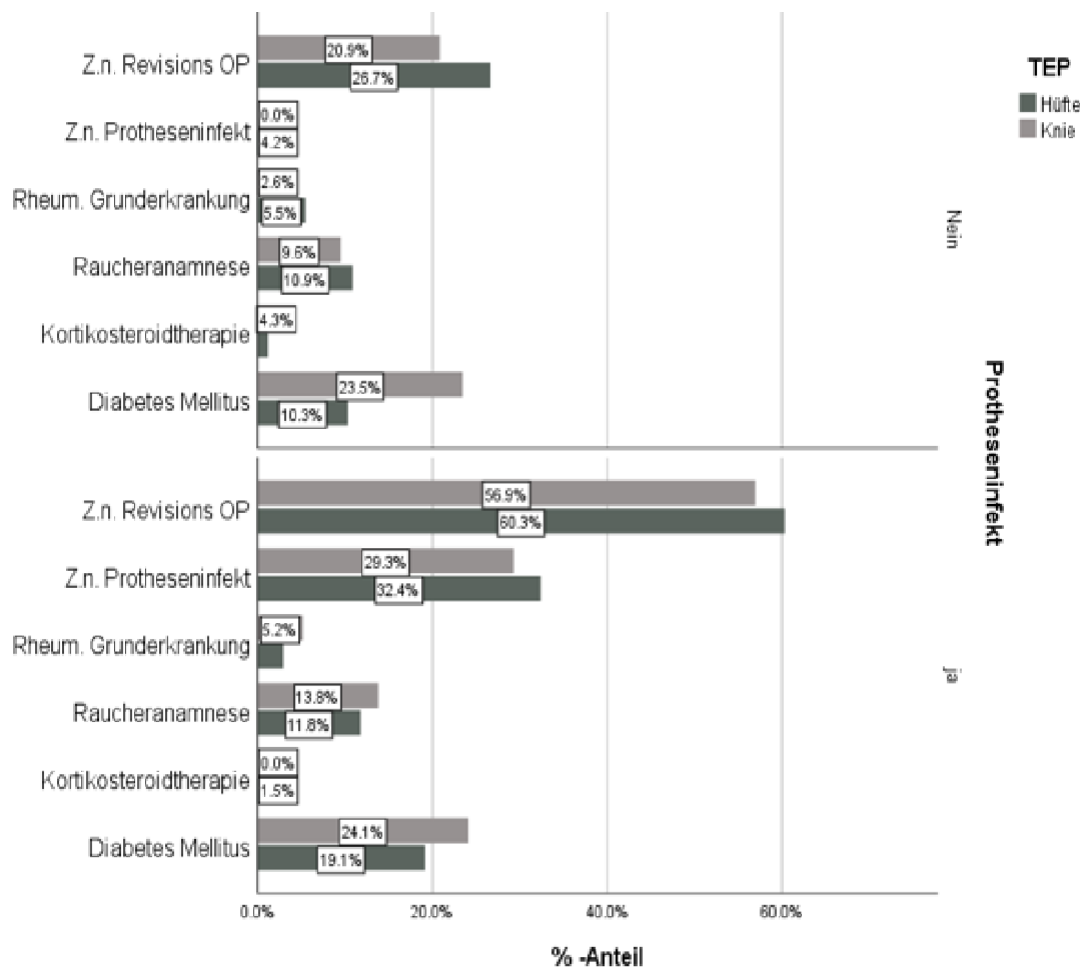


Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Risikofaktoren bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes hinsichtlich Hüft- und Knie-TEP getrennt betrachtet

3.1.5 Klinische Untersuchung

In 43 der 406 Fälle konnte eine Rötung beobachtet werden, 39 hiervon wiesen tatsächlich eine Infektion des Gelenkes auf. Bei 35 Patienten bestand eine Überwärmung des Gelenkes. Hiervon hatten 34 Patienten einen Protheseninfekt. Immerhin in 401 Fällen gaben die Patienten eine Schmerzhaftigkeit des Gelenkes an. 27 Patienten zeigten bei der klinischen Untersuchung eine Fistelung, was per definitionem einer periprothetischen Infektion entspricht. Hierbei war in 18 Fällen eine Hüftprothese und in neun Fällen eine Knieprothese betroffen (Abb. 12).

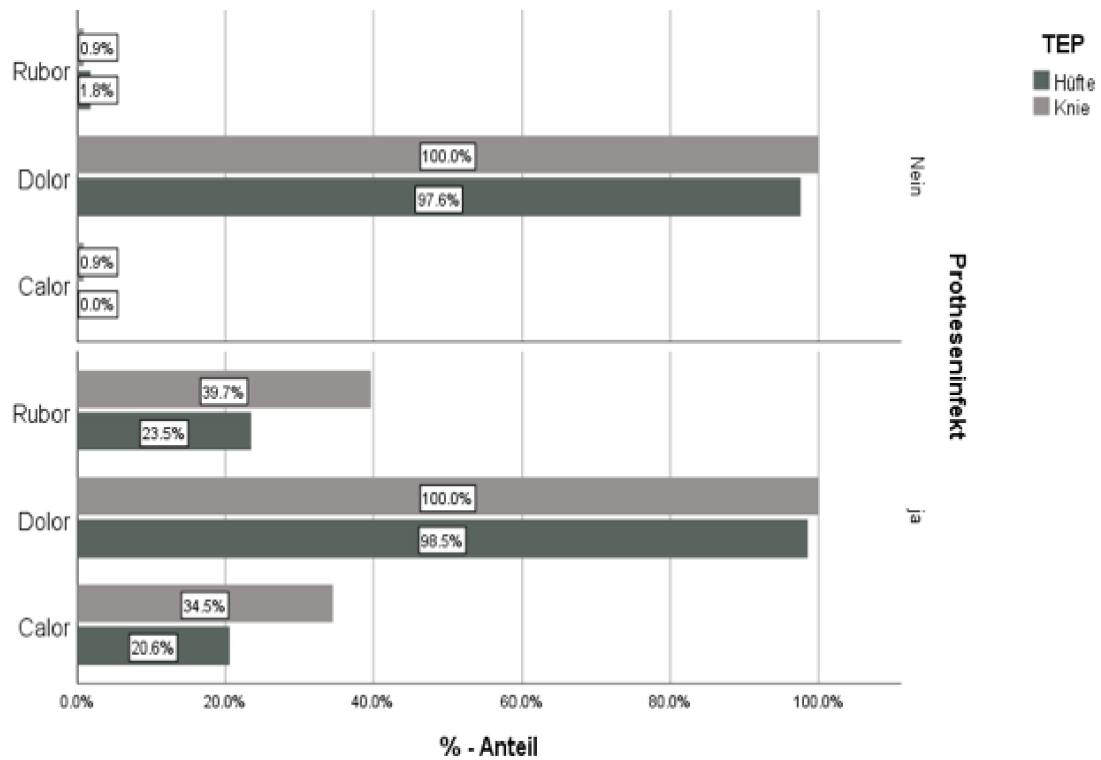


Abb. 12: Prozentuale Verteilung der Untersuchungsbefunde bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes hinsichtlich beider Prothesentypen insgesamt

3.1.6 Laborchemische Diagnostik

Eine Erhöhung des CRPs über 5 mg/l konnte bei insgesamt 191 Patienten gefunden werden. Hiervon hatten 100 Patienten einen periprothetischen Infekt. 91 Patienten dagegen hatten ein erhöhtes CRP, jedoch keine Infektion der Prothese, und 26 der Infekt-Patienten zeigten ein normwertiges CRP (Abb. 13).

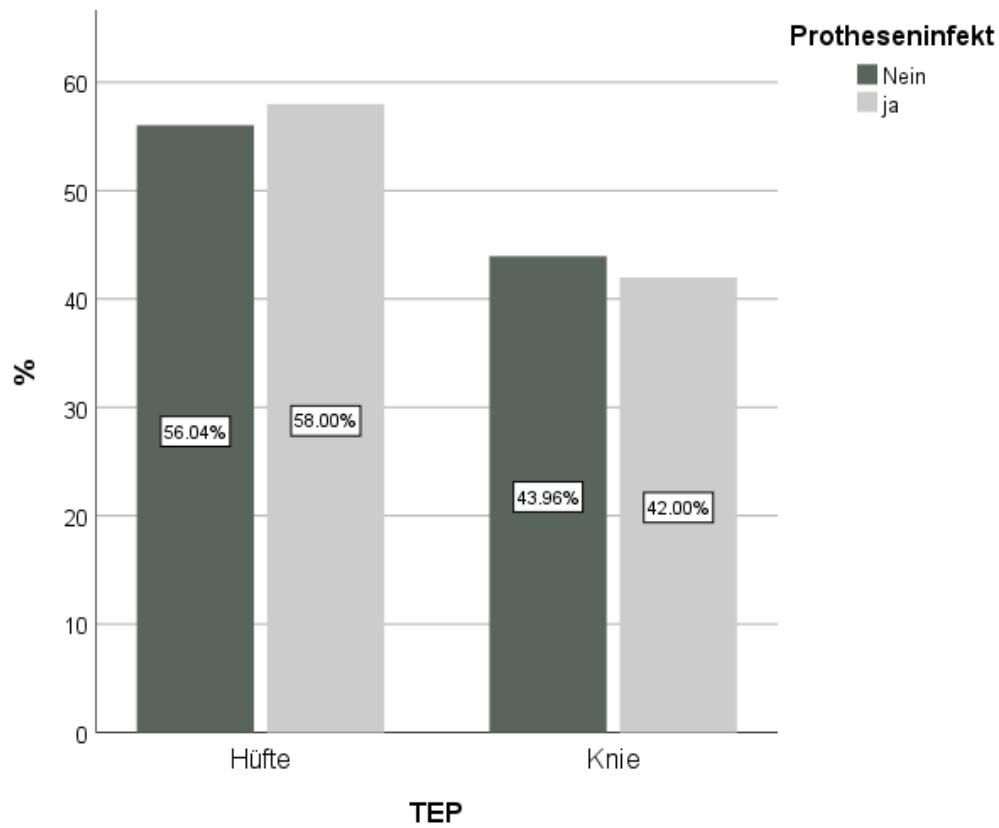


Abb. 13: CRP > 5 mg/l bei An- bzw. Abwesenheit einer periprothetischen Infektion hinsichtlich Hüft- und Knie-TEP

In 275 Fällen konnte eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS) nach einer Stunde nachgewiesen werden. 102 Patienten hiervon hatten einen periprothetischen Infekt und 173 eine mechanische Ursache. Nur zwölf der Patienten mit Protheseninfekt hatten ein normwertiges BKS nach einer Stunde (Abb. 14).

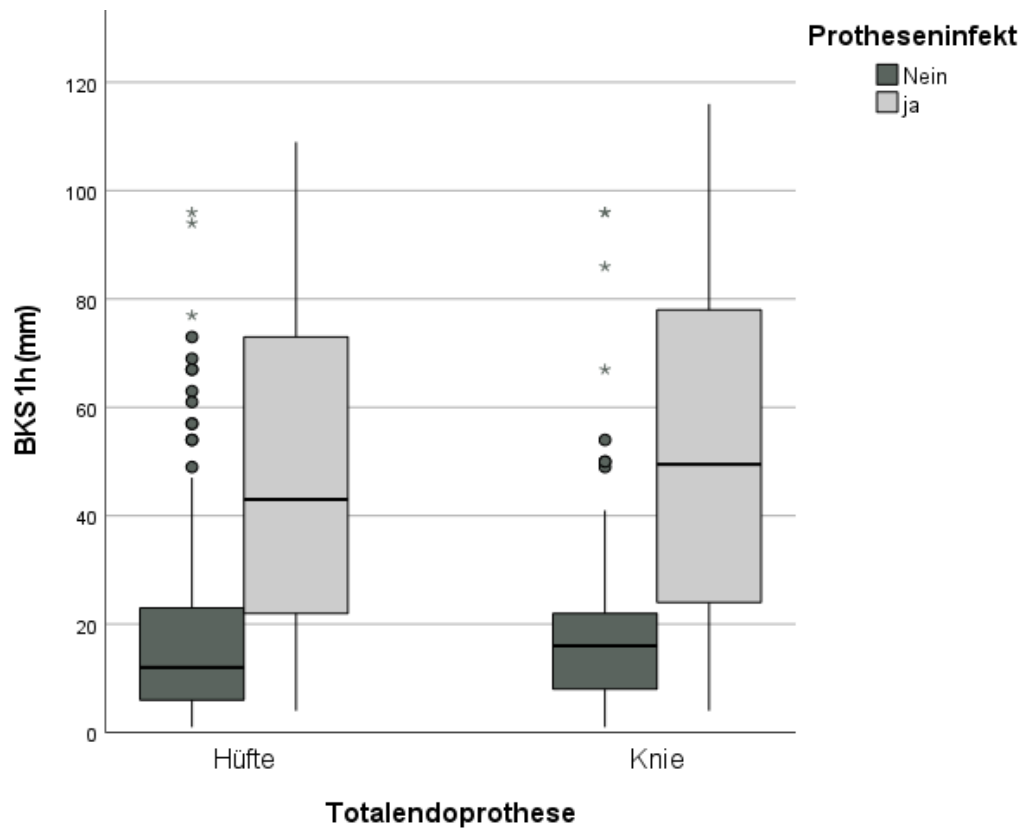


Abb. 14: BKS nach 1h bei An- bzw. Abwesenheit einer periprothetischen Infektion hinsichtlich Hüft- und Knie-TEP

Bei 68 Patienten konnte laborchemisch eine Erhöhung der Leukozyten auf über $10,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ festgestellt werden. 44 hiervon hatten einen Protheseninfekt während 24 keinen aufwiesen (Abb. 15).

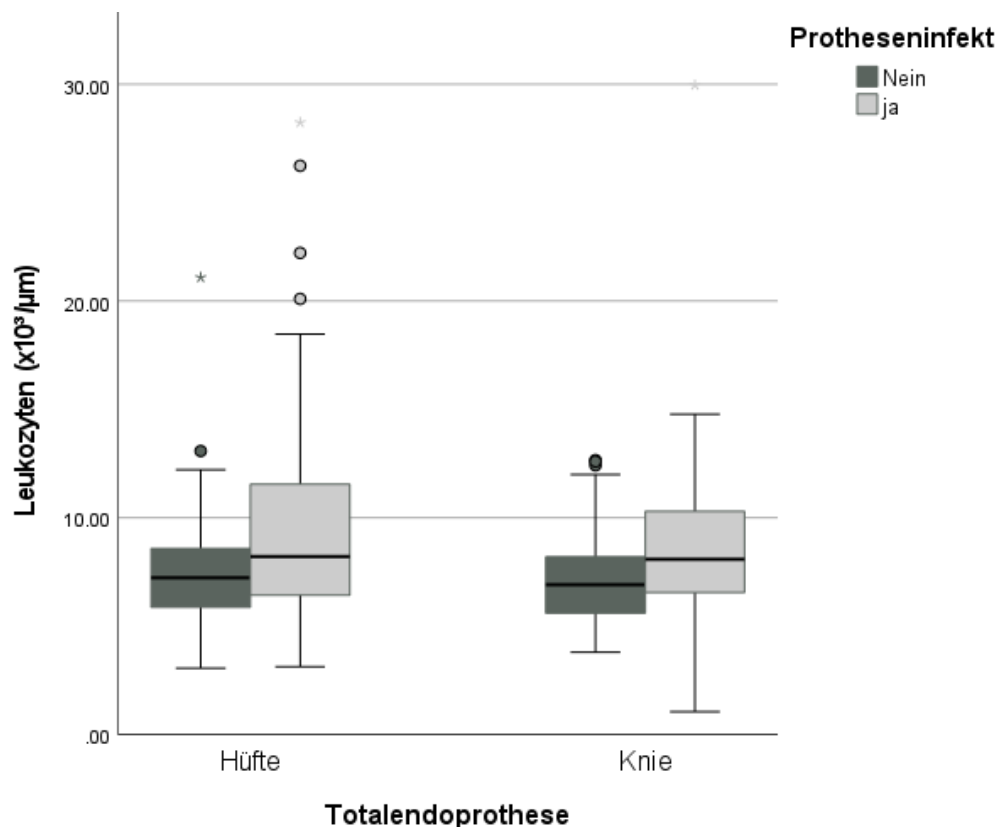


Abb. 15: Leukozytenzahl bei An- bzw. Abwesenheit einer periprothetischen Infektion hinsichtlich Hüft- und Knie-TEP

3.1.7 Radiologische Auswertung/Defektklassifikation

In der radiologischen Auswertung wurde analysiert, ob ein radiologisch nachgewiesener Lykesaum, Ossifikationen oder eine Luxation vorhanden waren. Mit Luxation ist bei der Hüftprothese die komplette Luxation des Gelenkes gemeint, während es sich bei der Knie-TEP lediglich um die Luxation des Inlays handelt. Zusätzlich wurde, gesondert für die Hüft-TEP, die radiologisch nachgewiesene Protrusion der Prothesenpfanne in das kleine Becken sowie bei Knie-TEP ein Überstand der Prothese in die Auswertung miteinbezogen.

Bei allen 406 Patienten der Studie waren präoperative Röntgenbilder vorhanden und wurden somit ausgewertet. Bei den Hüft- und Knieprothesen zusammengenommen konnten insgesamt bei 130 Patienten in der radiographischen Darstellung ein Lykesaum festgestellt werden. In 49 Fällen, und damit 38 % aller diagnostizierten Lykesäume, lag ein Protheseninfekt vor. Bei den restlichen 81 Patienten (62 %) mit periprothetischer Infektion konnte kein Hinweis auf eine Lysezone in der radiographischen Bildgebung gefunden werden. In insgesamt 102 Fällen war es zur

Ausbildung von Ossifikationen gekommen. 28 hiervon gehörten der Gruppe der periprothetischen Infektion an und 74 der Kontrollgruppe. 71 der nachgewiesenen Ossifikationen gehörten der Gruppe mit Hüftprothese an (30 % der Hüft-TEP-Patienten), wohingegen 31 (18 % der Knie-TEP-Patienten) der Gruppe der Knieprothesen zuzuschreiben war. Bei sechs Patienten der insgesamt 46 Fälle mit Luxation war es gleichzeitig zu einer Luxationen und einem Protheseninfekt gekommen. Davon gehörten 40 Fälle der Gruppe der Hüft-TEP- und sechs der Gruppe der Knie-TEP-Patienten an.

23 Patienten der Studie wiesen eine Protrusion bei Hüft-TEP auf, wovon drei ebenfalls eine periprothetische Infektion hatten. Bei 17 der Knie-TEP-Patienten war radiographisch ein Überstand der Prothese nachweisbar. Hiervon hatten zwei eine periprothetische Infektion (Abb. 16).

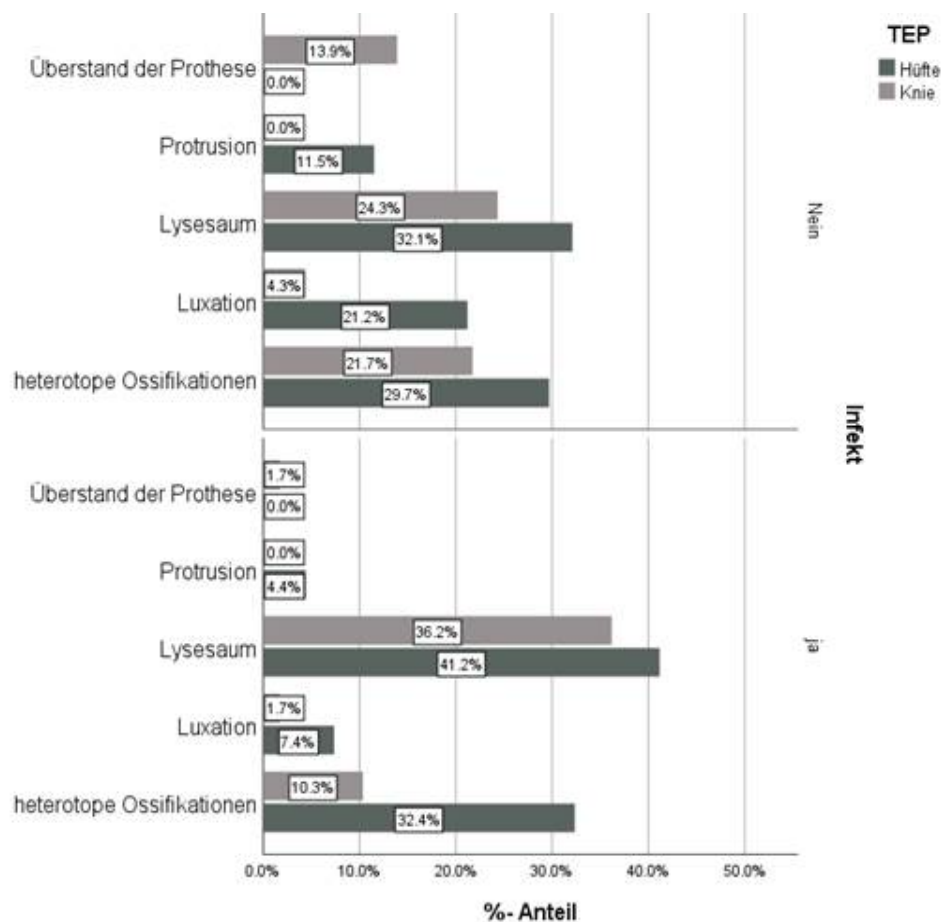


Abb. 16: Prozentuale Verteilung von radiologisch nachgewiesenen Pathologien bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes hinsichtlich beider Prothesentypen insgesamt

3.2 Mikrobiologie

3.2.1 Präoperative Punktion

Die Daten zur präoperativen Punktion lagen in 170 Fällen vor. In 236 Fällen lagen keine Unterlagen zur präoperativen Punktion vor. Auf Grund der zu geringen und teils schwer auswertbaren Ergebnisse wurde die „präoperative Punktion“ nicht in die weitere Analyse und somit Scoreerstellung mit aufgenommen.

3.2.2 Intraoperative Exidatentnahme/Erregerspektrum

Bei den durch die intraoperative Exidatentnahme nachgewiesenen Erregern der Patienten mit Protheseninfekt, handelte es sich meist um gram-positive Keime (87 %, n = 106). Bei 10 % (n = 17) der Patienten handelt es sich jedoch um gram-negative, und bei immerhin 4 % (n = 6) konnte eine Candida-Infektion nachgewiesen werden.

Die mit 30 % (n = 43) am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren koagulase-neg. Staphylokokken. Bei 11 % (n = 16) war der intraoperative Erregernachweis nicht erfolgreich (Tab. 6).

Erreger	Absolute und relative Häufigkeit		
	gesamt	Hüft-TEP	Knie-TEP
Staphylokokkus aureus	18 (12 %)	8 (10 %)	10 (15 %)
MRSA	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)
MRSE	15 (10 %)	10 (13 %)	5 (7 %)
koagulase-neg. Staphylokokken	43 (30 %)	23 (29 %)	20 (30 %)
α -hämolsierende Streptokokken	4 (3 %)	1 (1 %)	3 (5 %)
β -hämolsierende Streptokokken	10 (7 %)	9 (12 %)	1 (2 %)
Enterokokken	7 (5 %)	6 (8 %)	1 (2 %)
gram-neg. Stäbchen	14 (10 %)	7 (9 %)	7 (10 %)
obligat anaerobe Keime	5 (3 %)	3 (4 %)	2 (3 %)
Candida	6 (4 %)	3 (4 %)	3 (5 %)
Corynebakterien	3 (2 %)	1 (1 %)	2 (3 %)
andere	3 (2 %)	0 (0 %)	3 (4 %)
kein Erregernachweis	16 (11 %)	6 (8 %)	10 (15 %)

Tab. 6: Erregerspektrum bei Knie- und Hüft-TEP-Infektionen

3.3 Erstellung des Scores

Das Ziel dieser Dissertation lag in der Entwicklung eines klinischen Scores, welcher mit einer möglichst hohen Sensitivität und Spezifität vorhersagt, ob bei einem Patienten ein periprothetischer Infekt vorliegt oder nicht. Hierzu wurde zuallererst die Korrelation aller numerischen Variablen untersucht. Im Anschluss erfolgte die Analyse der univariaten Zusammenhänge möglicher Einflussvariablen zur Zielgröße. Wie bereits unter 2.6 erwähnt, wurden die stetigen Variablen *BKS1h* und *Leukozyten* in diskrete Variablen umgewandelt. Hierzu wurde mittels binären Entscheidungsbäumen die beste Einteilung gesucht. Es ergaben sich für die BKS nach 1h Grenzwerte von $< 19,0$ mm (= *BKS1h*), $19,0 - 38$ mm (= *BKS1h 1*) und > 38 mm (= *BKS1h 2*). Bei den Leukozyten wurden die Grenzen bei $< 9,36 \times 10^3/\mu\text{l}$ (=

Leukozyten), $9,36 - 13,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (= Leukozyten 1) und $> 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ (= Leukozyten 2) gesetzt.

Im Anschluss wurden die Daten in einen Trainings- (75% der Daten) und einen Testdatensatz (25% der Daten) aufgeteilt. Dies diente der Validierung der Ergebnisse.

3.3.1 Voranalyse/Korrelation

In der Korrelationsanalyse zeigten die Variablen BKS nach 1h und BKS nach 2h eine hohe Korrelation. Aus diesem Grund wurde nur eine der beiden weiter untersucht, während die andere entfernt wurde (Abb. 17 und Tab. 7). In unserem Fall entschieden wir uns die Variable BKS nach 2h zu entfernen.

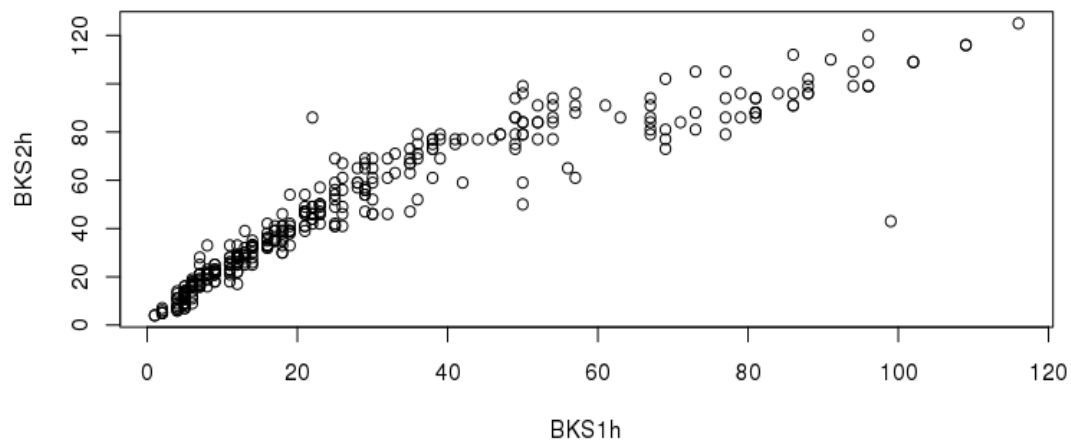


Abb. 17: Korrelation der Variablen BKS 1h und BKS 2h

	tab. BKS 1h	tab. BKS 2h
tab. BKS 1h	1	0.9251
tab. BKS 2h	0.9251	1

Tab. 7: Korrelation der Variablen BKS 1h und BKS 2h

Die restlichen Variablen korrelierten nicht und blieben zunächst im Modell (Abb. 18).

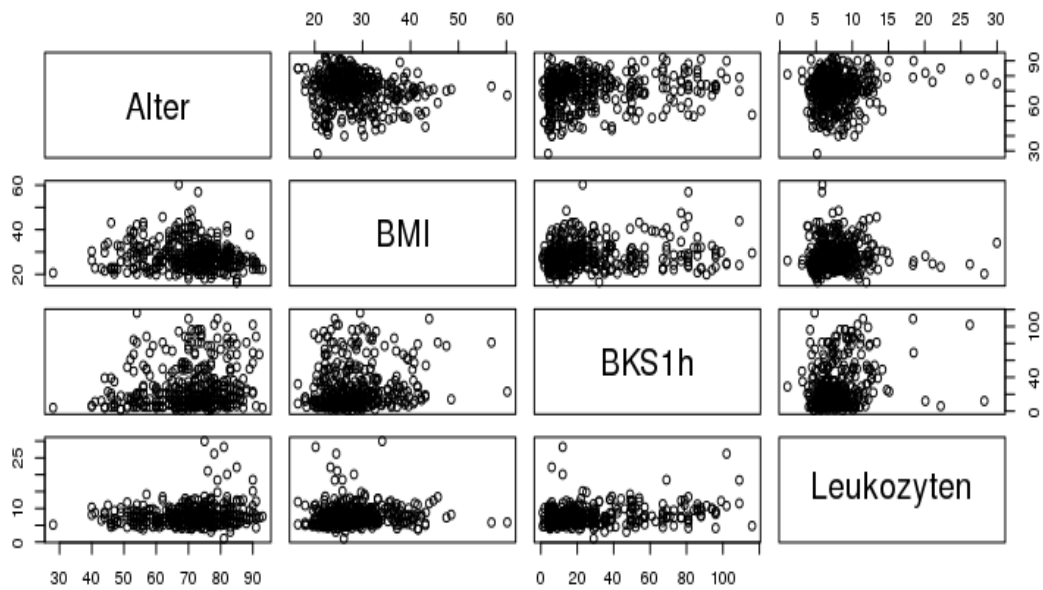


Abb. 18: Korrelationsdarstellung der Einflussvariablen: Es ist keine Korrelation erkennbar

3.3.2 Gesamter Datensatz

3.3.2.1 Univariate Tests für den gesamten Datensatz

Als nächstes wurden die univariaten Zusammenhänge möglicher Einflussvariablen zur Zielgröße in diesem Fall der Protheseninfekt, analysiert und ausgewertet. Hierbei wurde das Signifikanzniveau des p-Wertes bei $p < 0,05$ angenommen. Die univariaten Tests mit dem gesamten Datensatz, also sowohl Hüft- als auch Knieprothesen ergaben, dass in unserem Fall folgende Variablen keinen messbaren Einfluss auf die Zielgröße hatten (Tab. 8):

	p-Wert
Alter	0,731
BMI	0,195
Immunsuppression	0,1
Kortisontherapie	0,444
Raucheranamnese	0,6
Diabetes mellitus	0,207
HIV/HEP	0,516
dolor	1
Heterotope Ossifikation	0,391
Protrusion	0,086
Überstand der Prothese	0,165

Tab. 8: Variablen ohne signifikanten Einfluss auf den periprothetischen Infekt bei Hüft- und Knie-TEP

3.3.2.2 Scorefunktion für den gesamten Datensatz

Im Trainingsdatensatz, mit 75 % der Patientendaten, wurden folgende Variablen mittels binärer Regression auf ihren Einfluss auf eine periprothetische Infektion untersucht:

- *Z.n. WechselOP*
- *Z.n. Protheseninfekt*
- *Geschlecht (m)*
- *rubor*
- *calor*
- *Lysesaum*
- *Luxation*
- *BKS1h*
- *CRP*
- *Leukozyten*

Das erstellte Modell wurde anschließend mittels schrittweiser Rückwärtsselektion optimiert und die nicht ausreichend signifikanten Variablen *rubor* und *CRP* aus dem finalen Modell entfernt. Die restlichen Variablen blieben im Modell. Die Modellgleichung lautet (Tab. 9):

	Beta	Odds Ratio	p-Wert
(Intercept)	- 3,18	0,04	< 0,001
Z.n. WechselOP	0,85	2,34	0,058
Z.n. Protheseninfekt	2,05	7,75	0,003
männliches Geschlecht	0,71	2,04	0,069
calor	2,83	16,98	0,011
Lysesaum	1,02	2,77	0.12
Luxation	- 1,23	0,29	0,089
BKS1h			< 0,001
BKS1h 1	1,65	5,18	0,001
BKS1h 2	3,03	20,59	< 0,001
Leukozyten			< 0,001
Leukozyten 1	1,08	2,95	0,024
Leukozyten 2	19,30	241649768,92	0,986

Tab. 9: Finale Modellgleichung für den gesamten Datensatz

Die Referenzkategorie ist in diesem Modell immer „Nein“, außer beim Geschlecht. Hier ist sie „Frau“. Die daraus entstandene Modellformel lautet:

$$\text{Infekt} \sim \text{Z.n. WechselOP} + \text{Z.n. Protheseninfekt} + \text{Geschlecht (m)} + \text{calor} + \text{Lysesaum} + \text{Luxation} + \text{BKS1h 1} + \text{BKS1h 2} + \text{Leukozyten 1} + \text{Leukozyten 2}$$

Nach Einsetzen der Wertelabels in die Modellformel für den gesamten Datensatz, d.h. aller Daten von sowohl Hüft- als auch Knieendoprothesen, ergäbe sich folgende Formel:

- die Konstante für das Grundrisiko = - 3,18;
- Z.n. Wechsel-OP am gleichen Gelenk: ReOP = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 0,85;
- Z.n. periprothetischer Infektion am gleichen Gelenk: pInf = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 2,05;
- männliches Geschlecht: m = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 0,71;
- Überwärmung des Gelenkes (calor): c = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 2,83;
- Lykesaum im Röntgen: Lyse = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 1,02;
- Luxation der Prothese im Röntgen: Lux = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von - 1,23;
- BKS nach 1h von 19,0 - 38,0 mm: BKS1h 1 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 1,65;
- BKS nach 1h von > 38,0 mm: BKS1h 2 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 3,03;
- Leukozyten von $9,36 - 13,8 \times 10^3/\mu\text{l}$: Leuko 1 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 1,08;
- Leukozyten von $> 13,8 \times 10^3/\mu\text{l}$: Leuko 2 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 19,30;.

$$\text{Score}_{\text{gesamt}} = - 3,18 + (0,85 \times \text{ReOP}) + (2,05 \times \text{pInf}) + (0,71 \times m) + (2,83 \times c) + (1,02 \times \text{Lyse}) + (- 1,23 \times \text{Lux}) + (1,65 \times \text{BKS1h 1}) + (3,03 \times \text{BKS1h 2}) + (1,08 \times \text{Leuko 1}) + (19,30 \times \text{Leuko 2})$$

Eine Möglichkeit diesen Score für den klinischen Gebrauch aus rein praktischem Hintergrund und nicht auf statistischer Grundlage basiert zu vereinfachen, läge im Runden der Zahlenwerte auf einstellige Bereiche. Weiter könnte man das Intercept, also das Grundrisiko, mit 0 gleichsetzen. Es ergäben sich folgende Punktwerte für die Variablen:

Z.n. WechselOP	1
Z.n. Protheseninfekt	2
Geschlecht (m)	1
calor	3
Lysesaum	1
Luxation	-1
BKS1h 1	2
BKS1h 2	3
Leukozyten 1	1
Leukozyten 2	19

Tab. 10: Punktwerte der vereinfachten Gleichung für den gesamten Datensatz

Dieser vereinfachte Score sieht wie folgt aus:

$$\text{Score}_{\text{gesamt}} = (1 \times \text{ReOP}) + (2 \times \text{pInf}) + (1 \times \text{m}) + (3 \times \text{C}) + (1 \times \text{Lyse}) + (-1 \times \text{Lux}) + (2 \times \text{BKS1h 1}) + (3 \times \text{BKS1h 2}) + (1 \times \text{Leuko 1}) + (19 \times \text{Leuko 2})$$

Der Wertebereich dieses vereinfachten Scores liegt zwischen - 1 und 30.

3.3.2.3 ROC-Kurve für den gesamten Datensatz

Zur Bewertung der Güte unseres diagnostischen Modells erfolgte die Darstellung in einer ROC-Kurve. Die Form der ROC-Kurve weist auf eine starke Vorhersagegenauigkeit durch die erstellte Modellformel hin, da die Fläche unter der Kurve 0,92 beträgt (Abb. 19):

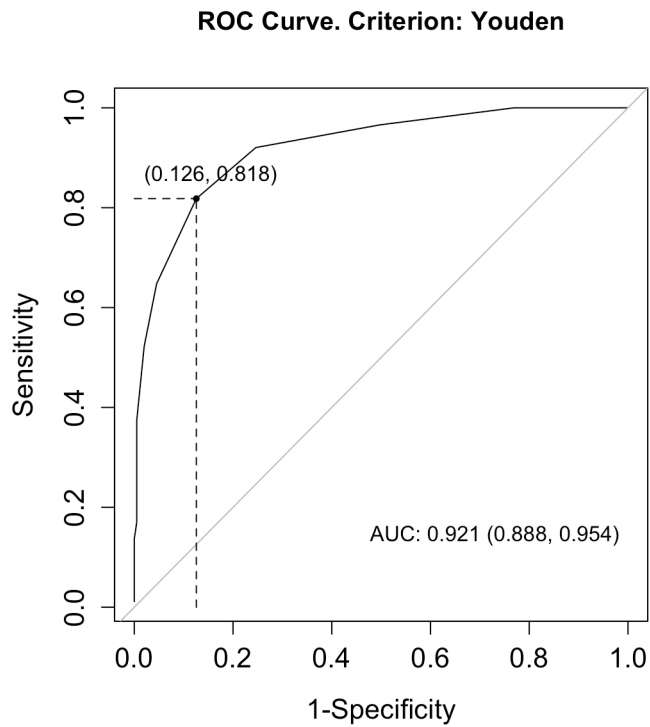


Abb. 19: ROC-Kurve für den gesamten Datensatz

Durch die ROC-Kurve wird der Cut-off Punkt bei 4 ermittelt.

Aus dieser Einteilung ergeben sich folgende Werte (Tab. 11):

		Wahre Werte	
		Nein	Ja
Vorhergesagte Werte	Nein	174	16
	Ja	25	72

Tab. 11: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für den gesamten Datensatz

Accuracy: 0,8571
 Sensitivität: 0,8744
 Spezifität: 0,8182
 Positiver Prädiktionswert: 0,9158
 Negativer Prädiktionswert: 0,7423

Die Modellformel übertragen auf den Testdatensatz, also angewandt an den restlichen 25 % unseres Patientenkollektivs, ergab folgende Werte (Tab. 12):

		Wahre Werte	
		Nein	Ja
Vorhergesagte Werte	Nein	61	3
	Ja	9	23

Tab. 12: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für den gesamten Datensatz übertragen auf den Testdatensatz

Accuracy:	0,857
Sensitivität:	0,8714
Spezifität:	0,8846
Positiver Prädiktionswert:	0,9531
Negativer Prädiktionswert:	0,7188

3.3.3 Datensatz Hüft-TEP

3.3.3.1 Univariate Tests und Scorefunktion für den Datensatz *Hüft-TEP*

Die univariaten Tests für den Datensatz der untersuchten Hüftprothesen haben ergeben, dass folgende Variablen keinen messbaren Einfluss auf den Infekt haben (Tab. 13). Das Signifikanzniveau des p-Wertes liegt bei $p < 0,05$:

	p-Wert
Alter	0,82
BMI	0,34
Kortisontherapie	1
Raucheranamnese	1
Diabetes mellitus	0,11
HIV/HEP	1
dolor	1
Heterotope Ossifikation	0,81
Protrusion	0,15
Überstand der Prothese	0,49

Tab. 13: Variablen ohne messbaren Einfluss auf den perirprothetischen Infekt bei Hüft-TEP

Auch hier wurde mit folgenden Variablen ein Regressionsmodell erstellt:

- *Z.n. Wechsel-OP am gleichen Gelenk*
- *Z.n. Protheseninfekt am gleichen Gelenk*
- *Geschlecht (m)*
- *rubor*
- *calor*
- *Lysesaum*
- *Luxation*
- *BKS1h*
- *CRP (> 5 mg/dl)*
- *Leukozyten*

Die Rückwärtsselektion entfernte die Variablen *Z.n. Wechsel-OP*, *rubor* und *calor* aus dem Modell. Die restlichen Variablen blieben im Modell. Die Modellgleichung lautet (Tab. 14):

	Beta	Odds Ratio	p-Wert
(Intercept)	- 4,35	0,01	< 0,0001
Z.n. Protheseninfekt	2,97	19,56	0,001
männliches Geschlecht	1,24	3,46	0,159
Lysesaum	0,87	2,39	0.12
Luxation	- 2,78	0,06	0,024
BKS1h			< 0,0001
BKS1h 1	2,80	16,50	0,001
BKS1h 2	3,50	33,04	< 0,0001
CRP>5	1,32	3,73	0,095
Leukozyten			< 0,0001
Leukozyten 1	1,12	3,07	0,110
Leukozyten 2	20,30	657858223,32	0,991

Tab. 14: Finale Modellgleichung für den Datensatz *Hüft-TEP*

Vereinfacht sieht die Modellgleichung wie folgt aus (Tab. 15):

Z.n. Protheseninfekt	3
Geschlecht (m)	1
Lysesaum	1
Luxation	-3
BKS1h 1	3
BKS1h 2	4
CRP>5	1
Leukozyten 1	1
Leukozyten 2	20

Tab. 15: Punktwerte der vereinfachten Gleichung für den Datensatz *Hüft-TEP*

Dieser vereinfachte Score sieht wie folgt aus:

- Z.n. periprotetischer Infektion am gleichen Gelenk: pInf = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 3;
- Lyseaum im Röntgen: Lyse = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 1;
- Luxation der Prothese im Röntgen: Lux = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von - 3;
- BKS nach 1h von 19,0 - 38,0 mm: BKS1h 1 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 3;
- BKS nach 1h von > 38,0 mm: BKS1h 2 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 4;
- CRP von > 5 mg/dl: CRP>5 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 1;
- Leukozyten von 9,36 - 13,8 x 10³/μl: Leuko 1 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 1;
- Leukozyten von > 13,8 x 10³/μl: Leuko 2 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 20.

$$\text{Score Hüfte} = (3 \times \text{pInf}) + (1 \times \text{m}) + (1 \times \text{Lyse}) + (- 3 \times \text{Lux}) + (3 \times \text{BKS1h 1}) + (4 \times \text{BKS1h 2}) + (1 \times \text{CRP>5}) + (1 \times \text{Leuko 1}) + (20 \times \text{Leuko 2})$$

Der Wertebereich dieses vereinfachten Scores liegt zwischen - 3 und 30.

3.3.3.3 ROC-Kurve für den Datensatz *Hüft-TEP*

Die Form der ROC-Kurve weist auf eine starke Vorhersagegenauigkeit durch das Modell hin (Abb. 20). Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,924.

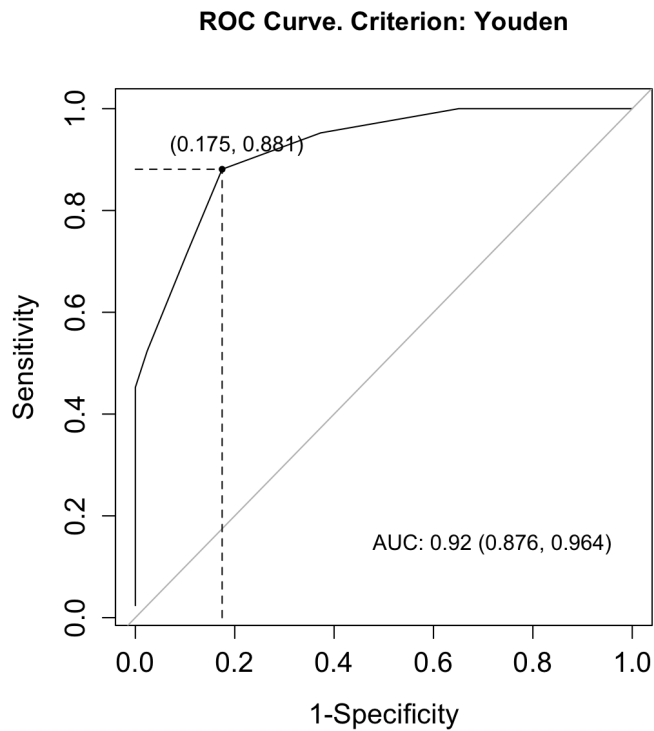


Abb. 20: ROC-Kurve für den Datensatz *Hüft-TEP*

Durch die ROC-Kurve wird der Cut-off Punkt bei 5 ermittelt. Aus dieser Einteilung ergeben sich folgende Werte (Tab. 16):

		Wahre Werte	
		Nein	Ja
Vorhergesagte Werte	Nein	113	12
	Ja	13	30

Tab. 16: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für die Hüft-TEP

Accuracy: 0,8512
 Sensitivität: 0,8968
 Spezifität: 0,7143
 Positiver Prädiktionswert: 0,9040
 Negativer Prädiktionswert: 0,6977

Dies ergab folgende Werte im Testdatensatz (Tab. 17)

		Wahre Werte	
		Nein	Ja
Vorhergesagte Werte	Nein	24	0
	Ja	12	20

Tab. 17: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel im Testdatensatz für die Hüft-TEP

Accuracy:	0,7857
Sensitivität:	0,6667
Spezifität:	1,0000
Positiver Prädiktionswert:	1,0000
Negativer Prädiktionswert:	0,6250

3.3.4. Datensatz Knie-TEP

3.3.4.1 Univariate Tests und Scorefunktion für den Datensatz *Knie-TEP*

Die univariaten Tests haben ergeben, dass die folgenden Variablen in dem Datensatz Knie keinen Einfluss auf unsere Zielgröße haben (Tab. 18):

	p-Wert
Alter	0,67
BMI	0,66
Immunsuppression	1
Kortisontherapie	0,17
Raucheranamnese	0,56
Diabetes	1
HIV/HEP	0,31
Lysesäumen	0,12
Heterotope Ossifikation	0,083
Protrusion	1
Luxation	0,67

Tab. 18: Variablen ohne messbaren Einfluss auf den perirprothetischen Infekt bei Knie-TEP

Die restlichen Variablen blieben vorerst im Modell:

- *Z.n. Wechsel-OP am gleichen Gelenk*
- *Z.n. Protheseninfekt am gleichen Gelenk*
- *Geschlecht (m)*
- *rubor*
- *calor*
- *Lysesaum*
- *Luxation*
- *BKS1h*
- *CRP (> 5 mg/dl)*
- *Leukozyten*

Die Rückwärtsselektion entfernte die Variablen *rubor*, *Lysesaum*, *CRP (> 5 mg/dl)* und *Leukozyten* aus dem Modell. Die restlichen drei Einflussvariablen blieben im Modell. Die Modellgleichung lautet (Tab. 19):

	Beta	Odds Ratio	p-Wert
(Intercept)	- 2,62	0,07	0,001
Z.n. WechselOP	1,88	6,55	0,01
Z.n. Protheseninfekt	18,56	114489245,65	0,994
Geschlecht (m)	1,92	6,67	0,005
calor	19,39	262988604,61	0,993
Luxation	- 3,04	0,05	0,052
BKS1h			< 0,001
BKS1h 1	2,45	11,63	0,002
BKS1h 2	3,95	51,73	< 0,0001

Tab. 19: Finale Modellgleichung für den Datensatz *Knie-TEP*

Vereinfacht sähe die Modellgleichung wie folgt aus (Tab. 20):

Z.n. WechselOP	2
Z.n. Protheseninfekt	19
Geschlecht (m)	2
calor	19
Luxation	- 20
BKS1h 1	2
BKS1h 2	4

Tab. 20: Punktwerte der vereinfachten Gleichung für den Datensatz *Knie-TEP*

Dieser vereinfachte Score sieht wie folgt aus:

- Z.n. Wechsel-OP am gleichen Gelenk: ReOP = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 2;
- Z.n. periprothetischer Infektion am gleichen Gelenk: plnf = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 19;
- männliches Geschlecht: m = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 2;
- Überwärmung des Gelenkes (calor): c = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 19;
- Luxation der Prothese im Röntgen: Lux = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von - 20;
- BKS nach 1h von 19,0 - 38,0 mm: BKS1h 1 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 2;
- BKS nach 1h von > 38,0 mm: BKS1h 2 = 1 wenn zutreffend, 0 wenn nicht zutreffend, mit einem Wert von 4.

$$\text{Score Knie} = (2 \times \text{ReOP}) + (19 \times \text{plnf}) + (2 \times m) + (19 \times c) + (- 20 \times \text{Lux}) + (2 \times \text{BKS1h 1}) + (4 \times \text{BKS1h 2})$$

Der Wertebereich dieses vereinfachten Scores liegt zwischen - 20 und 46.

3.3.4.3 ROC-Kurve für den Datensatz Knie-TEP

Die Form der ROC-Kurve weist auf eine starke Vorhersagegenauigkeit durch das Modell hin. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,932 (Abb. 21):

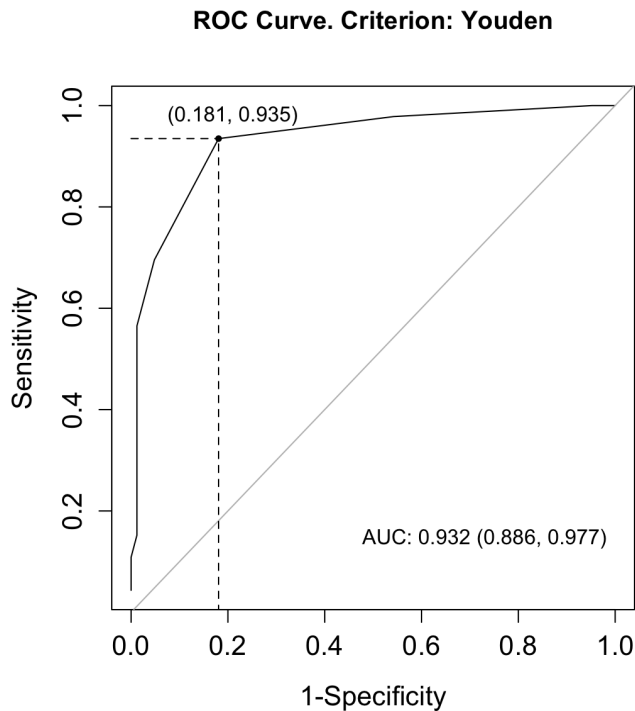


Abb. 21: ROC-Kurve für den Datensatz *Knie-TEP*

Durch die ROC-Kurve wird der Cut-off Punkt bei 4 ermittelt. Aus dieser Einteilung ergeben sich folgende Werte (Tab. 21):

		Wahre Werte	
		Nein	Ja
Vorhergesagte Werte	Nein	79	14
	Ja	4	32

Tab. 21: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für die Knie-TEP

Accuracy: 0,8605
 Sensitivität: 0,9518
 Spezifität: 0,6957
 Positiver Prädiktionswert: 0,8495
 Negativer Prädiktionswert: 0,8889

Dies ergab folgende Werte im Testdatensatz (Tab. 22)

		Wahre Werte	
		Nein	Ja
Vorhergesagte Werte	Nein	31	4
	Ja	1	8

Tab. 22: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel im Testdatensatz für die Knie-TEP

Accuracy:	0,8864
Sensitivität:	0,9688
Spezifität:	0,6667
Positiver Prädiktionswert:	0,8857
Negativer Prädiktionswert:	0,8889

4 DISKUSSION

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Scores zur Vorhersage eines Protheseninfektes bei Hüft- und Knie-Totalendoprothesen. Dieser Score sollte sich dabei durch eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnen und das invasive Verfahren der präoperativen Punktion ergänzen und so die Diagnosestellung vereinfachen [3]. Hierzu betrachteten wir in einer retrospektiven Studie sowohl Vorerkrankungen als auch Untersuchungsbefunde der Patienten, die einen Wechsel auf Grund einer periprothetischen Infektion erhalten hatten, und verglichen sie mit jenen, welche den Wechsel im gleichen Zeitraum einer mechanischen Komplikation zuzuschreiben hatten. Besonderes Augenmerk legten wir dabei auf die in der Literaturrecherche beschriebenen Risikofaktoren sowie die zur Diagnosesicherung empfohlenen Untersuchungsverfahren. Als Resultat entwickelten wir drei unterschiedliche Scores mit je einer hohen Vorhersagegenauigkeit. Es ergab sich also eine eigene Modellformel gemeinsam für Hüft- und Knie-Prothesen, sowie jeweils gesondert für die beiden Gelenke. Bei jedem dieser Scores errechnete sich ein eigener Youden-Index, sprich ein eigener maximaler Schwellenwert, bei welchem von einem Infekt ausgegangen werden kann. Ebenfalls ergab sich jeweils ein unterschiedliches „Grundrisiko“ von dem bei der Anwendung der Formel ausgegangen werden muss.

Ähnliche Publikationen und Arbeiten zu diesem Thema wurden bereits von DEBREUVE-THERESETTE *et al.* und JENNY *et al.* veröffentlicht, wobei es bei DEBREUVE-THERESETTE *et al.* um einen Score zur Vorhersage der Entwicklung einer postoperativen Infektion im Allgemeinen geht [19, 53]. Nichts desto trotz lässt sich diese Arbeit mit der unseren vergleichen, da es in beiden Fällen um die Risiken einer postoperativen Infektion geht.

4.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie betrachteten wir alle Patienten die im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2013 eine Wechseloperation ihrer Hüft- oder Knieprothese im EPZmax des Krankenhaus Barmherzige Brüder in München erhalten hatten. Es handelte sich dabei insgesamt um 406 Patienten während dieser beiden Jahre. Verglichen mit den beiden oben genannten Studien in welchen die Fallzahlen 135 bei DEBREUVE-THERESETTE *et al.* und 104 bei JENNY *et al.* betragen, ist diese Studie damit die Größte [19, 53].

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Risikofaktoren

In dieser Arbeit konnten wir einige in der Literaturrecherche erörterte Risikofaktoren bestätigen. Andere hingegen konnten, wie in der Literatur beschrieben, so nicht von uns verifiziert oder nachvollzogen werden. Dies lag nicht selten an der zu geringen Prävalenz einzelner Risikofaktoren in unserer Population, wie es bspw. bei den Patienten mit immunsuppressiver Therapie der Fall war. An dem HI-Virus war, um ein weiteres Beispiel zu nennen, nur ein einzelner Patient erkrankt und somit auch hier keinerlei Aussage über diesen Risikofaktor als solchen möglich.

4.2.1.1 Alter und Geschlecht

In unseren Analysen zeigte sich kein messbarer Einfluss des Lebensalters auf die Entstehung eines Protheseninfektes. Mit mittleren Werten von $70,4 \pm 2,0$ Jahren bei Protheseninfekt und $70,8 \pm 1,3$ Jahren bei der Kontrollgruppe ohne Infekt, lagen diese Werte insgesamt sehr nahe beieinander. Die Ergebnisse sind mit $p = 0,731$ bei

der gemeinsamen Auswertung der Gelenke, sowie $p = 0,82$ für Hüftprotheseninfekte und $p = 0,67$ bei Knieprotheseninfekte nicht signifikant. Bei JENNY *et al.* ergab sich ein vergleichbares Durchschnittsalter mit 70 ± 12 Jahren. Auch der Vergleich dieser Studie von Patienten mit Protheseninfekt zur Kontrollgruppe ergab mit 69 ± 11 und 71 ± 12 ähnliche Ergebnisse [53]. KAYA *et al.* hingegen zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass sich ein Alter von über 75 Jahren positiv auf die Entstehung eines periprothetischen Infektes auswirkt [56]. Es wäre durchaus möglich, dass es durch die in hohen Lebensjahren schlechter werdende Immunlage, als auch die nachweislich langsamere Wundheilung im Alter zu einem erhöhten Risiko für periprothetische Infektionen kommt. Hinzu kommt, dass je älter der Patient desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für zusätzlich gesundheitlich-einschränkende Komorbiditäten.

Die Geschlechtsverteilung unserer Patientenpopulation ergab einen 56,2 %igen Frauen- und 43,8 %igen Männeranteil. Frauen waren im Median zwei Jahre älter als die männlichen Patienten der Studie. Damit waren unsere Zahlen denen des Jahresberichtes 2015 des *Endoprothesenregister Deutschlands (EPRD)* sehr ähnlich [29]. Die statistischen Auswertung des gesamten Datensatzes ergab, dass Männer ein 2,035-fach erhöhtes Risiko haben eine periprothetische Infektion zu erleiden. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von 0,038 signifikant. Im Datensatz *Hüft-TEP* ergab sich ein 3,46-fach erhöhtes Protheseninfektrisiko für Männer wohingegen die Rückwärtsselektion im Datensatz *Knie-TEP* die Variable *Geschlecht* aus dem Modell entfernte. Sie ist somit im Datensatz *Knie-TEP* im Score als Variable nicht enthalten.

Auch wenn die Ursache nach wie vor unklar ist postulieren viele Studien, so auch im Jahre 2010 bei PEDERSEN *et al.*, dass männliche Patienten einem höheren Risiko unterliegen einen Protheseninfekt zu erleiden als weibliche [90]. Unter anderem auch bestätigt in Studien von JAMSEN *et al.*, KURTZ *et al.* und WILLIS-OWEN *et al.* [52, 62, 113].

4.2.1.2 Body-Mass-Index

Der Median des BMI des gesamten Patientenkollektives lag bei 28,3 kg/m². Dabei lag der Median der Patientengruppe mit periprothetischem Infekt mit 29,1 kg/m² geringfügig höher als der unserer Kontrollgruppe mit 27,9 kg/m². 30 % der Patienten waren adipös und hatten einen BMI von > 30 kg/m². Ein nicht unerheblicher Anteil von 14 % wies sogar einen BMI von > 35 kg/m² auf, während nur 33 % der Patienten normalgewichtig waren. Die statistischen Analysen unserer Studie konnten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines periprothetischen Infektes und einem hohen bzw. niedrigen BMI aufzeigen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) lag bei 0,195 für den gesamten Datensatz und 0,34 bzw. 0,66 für Hüfte und Knie. DOWSEY *et al.* konnten ab einem BMI-Wert von > 40 kg/m² und einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von 0,013 die morbide Adipositas als Risikofaktor nach Knie-TEP-Implantation ermitteln. Bei BMI-Werten von 30-39 kg/m² hingegen wurde das Signifikanzniveau mit p = 0,201 verfehlt [26]. In einer Studie von LUBBEKE *et al.*, in der untersucht wurde welchen Einfluss der BMI auf das Auftreten von Komplikationen nach Hüft-TEP-Implantation hat, konnte gezeigt werden, dass sowohl das Risiko einer mechanischen als auch infektiösen Komplikation bei morbidem Adipositas erhöht ist. Hierbei wurden insgesamt 204 Patienten in vier Gruppen entsprechend ihres BMIs (< 25 kg/m², 25 – 29.9 kg/m², 30- 34.9 kg/m², 35 kg/m²) unterteilt und in einem 5-Jahres Follow-up beobachtet. Die Auswertungen ergaben eine steigende Inzidenzrate für eine Komplikation mit steigendem BMI (1.8, 3.4, 10.3 und 17.9 Fälle/100 Personenjahre). Die angepasste Hazard Ratio (HR) für operative Seitinfektionen zwischen der Gruppe der adipösen und der nicht-adipösen Patienten lag bei 4.1 (95 %; Konfidenzintervall (CI) 1.1., 15,0) und für Dislokationen bei 3.5 (95 %; CI 1.3, 9.3). Weiter zeigte die Gruppe der adipösen Patienten im Follow-up mäßig schlechtere funktionelle Ergebnisse und im Durchschnitt höhere Schmerzlevel im Vergleich zur Kontrollgruppe [71]. Vor dem Hintergrund, dass krankhafte Fettsucht mit einem Körpergewicht ab Adipositas Grad II nach WHO (BMI >30 kg/m²) mit einer eingeschränkten Wundheilung und einem generell erhöhten Risiko für die Entwicklung von Infektionen einhergehen [26, 71], wäre ein vermehrtes auftreten von periprothetischen Infektionen durchaus nachvollziehbar.

Die Ursache hierfür wird zum einen in den häufig längeren OP-Zeiten, einem erhöhten Bedarf an allogenen Bluttransfusionen, als auch der bei diesem Patientengut häufigen Anwesenheit weiterer Komorbiditäten gesehen [18, 106]. Ganz besonders ist die häufige Begleiterkrankung durch einen Diabetes mellitus zu erwähnen, welche zusätzlich unter einer eigenen Rubrik diskutiert wird. Des Weiteren scheint auch die nicht ausreichend hohe Dosierung der prophylaktisch verabreichten Antibiotika eine mögliche Ursache für die erhöhte Infektanfälligkeit adipöser Patienten, wie bspw. eine Studie von FREEMAN *et al.* belegt [34]. Aufbauend auf dieser Grundlage herrscht daher die Empfehlung einer Anpassung der antibiotischen Dosis bei stark adipösen Patienten sowie zu einer allgemeine Gewichtsreduktion [88].

Dem erhöhten BMI steht der erniedrigte gegenüber bzw. insbesondere die Mangelernährung. Studien von GHERINI *et al.* und DEL SAVIO *et al.* zeigten eine verlängerte Wundheilung sowie ein allgemein schlechteres postoperatives Outcome für an Mangelernährung-leidende Patienten [39, 21]. Auch Mangelernährung in Form eines vermehrten Gewichtsverlustes in einem definierten Zeitraum vor dem operativen Eingriff zeigte einer Studie von MALONE *et al.* zufolge einen signifikanten Einfluss auf die Ausbildung einer Infektion. In dieser Studie wurde der Zeitraum auf sechs Monate vor dem operativen Eingriff beschränkt [74].

4.2.1.3 Begleiterkrankungen

Bei der Betrachtung der von den Patienten mitgebrachten Begleiterkrankungen fällt auf, dass es sich in der Mehrheit um multimorbide Patienten handelt. Nur 20 % aller Patienten die eine Revisions-OP erhielten hatten keine bis nur eine, 52 % hatten zwei bis vier und immerhin 23 % mehr als vier Begleiterkrankungen. Über den Einfluss von Multimorbidität auf die Entstehung von periprotetischen Infektionen wird in aktuellen Studien wenig ausgesagt. In den Studien von DEBREUVE-THERESSETTE *et al.* und JENNY *et al.* wurde der Einfluss des ASA-Scores (American Society of Anesthesiologists) untersucht, welcher einen groben Überblick über den präoperativen Gesundheitszustand des Patienten liefert. In beiden Studien konnte kein signifikanter Einfluss des ASA-Scores auf die Entstehung des Protheseninfektes

nachgewiesen werden und war somit in keinem der beiden Scores als Variable enthalten [19, 53].

4.2.1.4 Raucher und Diabetes mellitus

In unserer Studie gaben 11 % der Patienten an, aktive Raucher und 89 % Nichtraucher zu sein. Nicht erörtert wurde, wie viele hierunter ehemalige Raucher waren. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von 0,6 für den gesamten Datensatz und 1 für den Datensatz *Hüft-TEP* bzw. 0,56 für den Datensatz *Knie-TEP* konnte in den univariaten Tests kein messbarer Einfluss für das vermehrte Auftreten von Protheseninfekten festgestellt werden. Auch in einer Studie von CHOONG *et al.*, in der 14 % der Patienten rauchten, konnte keine erhöhte Inzidenz an Hüft-TEP-Infektionen ermittelt werden [15]. Die Untersuchung von SINGH *et al.* aus dem Jahre 2011 dagegen erwies sowohl eine Erhöhung der postoperativen Mortalität, als auch für das Auftreten von Pneumonien und Wundheilungsstörungen bei zum OP-Zeitpunkt aktuell rauchenden Patienten. Gleichzeitig zeigten ehemalige Raucher ein erniedrigtes Risiko sowie längere Zeiträume der Tabakabstinenz vor dem operativen Eingriff eine signifikante Verringerung des Auftretens von postoperativen Komplikationen gegenüber starken Rauchern (>1 pack/year oder 25 Zigaretten/Tag) [99]. Auch in der von DEBREUVE-THERESETTE *et al.* erstellten Studie ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von Raucheranamnese zur Entstehung von postoperativen Infektionen (adjusted Odds Ratio = 3,9) und war somit als Risikofaktor in ihrem Score enthalten [19]. Eine Empfehlung zur Nikotinabstinenz könnte demnach durchaus förderlich auf die Verringerung postoperativer Komplikationen wirken.

Bei knapp 18 % der Patienten lag eine bekannte Diabetes mellitus-Erkrankung vor, wobei es sich ausschließlich um Typ-2 Diabetiker handelte. Auch hier wurde das Signifikanzniveau mit $p = 0,207$, $p = 0,11$ und $p = 1$ für jeweils Hüfte, Knie, sowie gesamten Datensatz verfehlt. Einen mit 18,6 % vergleichbaren Anteil an Diabetikern haben MALINZAK *et al.* bei ihren Untersuchungen zur periprothetischen Hüft- und Kniegelenksinfektionen errechnet. In dieser Studie ergab sich für Diabetiker ein dreifach erhöhtes Risiko eine Infektion zu entwickeln gegenüber nicht-Diabetikern

[73]. Auch JENNY *et al.* konnten in ihrer Arbeit einen signifikanten Zusammenhang herstellen. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) von 0,03 und einer Odds Ratio von 2,96 (95 %; CI 0.78, 8.06) ist der Diabetes mellitus in ihrem Score als Variable enthalten [53]. Eine Untersuchung von MARCHANT *et al.* aus dem Jahr 2009 konnte jedoch einen Unterschied zwischen gut- und schlecht-eingestellten Diabetikern aufzeigen. In dieser Studie wiesen schlecht-eingestellte Patienten mit Blutglukosewerten von > 180 mg/dl bzw. 10mmol/L ein signifikant erhöhtes Risiko eine postoperative Komplikation zu erleiden. Es handelte sich hierbei u.a. um das Risiko eines Apoplexes, Harnwegsinfektionen, Ileus, postoperative Hämorrhagien, Bluttransfusionspflichtigkeit, Wundinfektionen sowie einer generell erhöhten Mortalität. Die Patientengruppe mit dem gut-eingestellten Diabetes mellitus zeigten hierbei weit bessere Ergebnisse, während nicht-Diabetiker das beste Outcome vorzuweisen hatten [75].

4.2.1.5 Rheumatologische Grunderkrankung, HIV, Hepatitiden und Immunsuppression

Aufgrund zu geringer Fallzahlen in unserem Patientenkollektiv, ist es uns nicht möglich zu diesen Begleiterkrankungen bzw. Nebendiagnosen verlässliche Aussagen zu treffen. Nur 15 Patienten wiesen eine rheumatologische Grunderkrankung auf, ein Patient war HIV-positiv, zehn Patienten litten an einer chronifizierten Hepatitis, wovon alle viralen Ursprungs waren, und nur neun Patienten erhielten eine immunsuppressive Therapie, wobei es sich in acht Fällen um Kortikosteroide handelte. Das Signifikanzniveau wurde in allen Fällen verfehlt. Nichtsdestotrotz lässt sich in der Literatur ein Zusammenhang von beeinträchtigter Immunkompetenz, ob durch eine Grunderkrankung oder immunsuppressive medikamentöse Therapie, zu einem erhöhten Risiko für periprothetische Infektionen feststellen [3, 103]. Dies ergab auch eine Studie von BONGARTZ *et al.* Hier zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für an rheumatischer Arthritis erkrankte Patienten eine periprothetische Infektion zu entwickeln [9].

In Bezug auf die HIV-Erkrankung gibt es Studien welche erwiesen, dass HIV-positive Patienten zwar kein schlechteres funktionelles Ergebnis gegenüber HIV-negativen Patienten zu erwarten haben, allerdings konnte eine vermehrte Anzahl an

Protheseninfekten verzeichnet werden. Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass die Stadien dieser Erkrankung äußerst stark variieren. So hat wahrscheinlich ein HIV-positiver Patient mit einer CD4-Zellzahl von über 400 Zellen/ml ein geringeres Risiko einen Protheseninfekt zu erleiden als ein Patient mit einer Zellzahl von unter 400 Zellen/ml bzw. diagnostisch nachgewiesener AIDS-Erkrankung [45, 48, 102].

Die geringe Anzahl an Studien zum Einfluss von Hepatitis-Erkrankungen auf die Entstehung von Protheseninfekten lässt nur schwerlich Aussagen diesbezüglich zu. Dennoch gibt es einzelne Studien, die einen Zusammenhang postulieren [61, 92].

Als immunsuppressive Agentien werden verschiedene Gruppen an Medikamenten gezählt. Hierunter fallen verschiedene Zytostatika, wie Methotrexat oder auch Cyclophosphamide. Eine stark immunsuppressive Wirkung haben bspw. auch Tacrolimus, aus der Gruppe der Makrolide, oder auch Interferone und Tumornekrosefaktor-(TNF)- α -Inhibitoren. Verschiedene Studien legen nahe, dass immunsupprimierte Patienten ein höheres Risiko haben einen Protheseninfekt zu erleiden [4, 5]. Auch die Glucokortikoide gehören der Gruppe der Immunsuppressiva an. Eine amerikanische Studie aus dem Jahre 2013 zeigte, dass Patienten, welche zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes mit einer Mindestdosis von 15 mg Prednison pro Tag behandelt wurden, signifikant anfälliger für periprothetische Infektionen waren [103].

4.2.1.6 Z.n. Wechseloperation und Z.n. periprothetischer Infektion

Bei 142 und somit 35 % der Patienten der Studie war es bereits in der Vergangenheit zu einer Wechseloperation des gleichen Gelenkes gekommen. Dies entsprach 37 % der Hüft-TEP-Patienten und 33 % der Knie-TEP-Patienten. Die Odds Ratio für den gesamten Datensatz ergab 2,340. Demnach handelt es sich also um ein 2,340-fach erhöhtes Infektionsrisiko für Prothesen, wenn es in der Vergangenheit zu einer Operation an der Prothese gekommen war. Im Datensatz *Knie-TEP* ergab sich sogar ein 10,63-fach erhöhtes Risiko ($p < 0,0001$). Dagegen wurde im Datensatz *Hüft-TEP* die Variable bei nicht ausreichendem Einfluss durch die Rückwärtsselektion entfernt. Auch BERBARI *et al.* beschrieb in seiner Studie ein erhöhtes Risiko für Infektionen bei Patienten mit Z.n. Wechseloperation, selbst wenn diese auf Grund einer

mechanischen Ursache erfolgt war [4]. In einer Studie von BLOM *et al.* lag die Inzidenzrate sogar bei 5,8 % für Revisionseingriffe bei Knieprothesen. Dies steht der in dieser Studie errechneten Rate von 1 % Protheseninfekten nach Primärimplantation gegenüber [8].

46 der untersuchten Patienten wiesen einen Z.n. Protheseninfekt des betroffenen Gelenkes auf. Dies machte 11 % aller Fälle aus, was wiederum 13 % der Hüft- und 10 % der Knieprothesen entsprach. Laut unseren Rechnungen ergab sich für den Z.n. Protheseninfekt ein 7,75-fach erhöhtes Risiko. Dieser Zusammenhang war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Die Gruppe der Hüft-TEPs ergab ein 19,56-fach erhöhtes Risiko ($p = 0,001$), während der Datensatz *Knie-TEP* ein 114489245,65 Risiko erwies ($p = 0,994$). Der Wert im Datensatz *Knie-TEP* war deswegen so eminent hoch, da alle Patienten in dieser Gruppe mit einem Z.n. nach Protheseninfekt erneut eine periprothetische Infektion entwickelt hatten. Es war daher schwer diese Zahlenwerte in den Score miteinzugliedern. Dennoch beschrieben auch mehrere andere Studien ein erhöhtes Risiko für Patienten mit bereits in der Vergangenheit durchgemachtem Protheseninfekt [9, 80]. Es herrscht daher unter anderem die Empfehlung bei dieser Patientengruppe stets präoperative Kulturen zu entnehmen um eine aktive Entzündung präoperativ auszuschließen [88]. DEBREUVE-THERESSETTE *et al.* haben dagegen in ihrem Versuch zur Erstellung eines Scores zur Vorhersage eines Protheseninfektes keine Korrelation mit dem vermehrten auftreten von Infektionen und dem Z.n. periprothetischer Infektion feststellen können. Mit $p = 0,58$ wurde hier das Signifikanzniveau verfehlt [19].

4.2.2 Untersuchungsverfahren

Die klinisch-körperliche Untersuchung gibt neben der Anamnese einen weiteren Anhalt für einen möglicherweise vorhandenen periprothetischen Infekt. So ergab sich in unseren Analysen die klinisch-festgestellte Überwärmung des Gelenkes für den gesamten Datensatz und den Datensatz Knie, als ein signifikanter Aussagefaktor einer periprothetischen Infektion. Auch im Datensatz Hüfte konnte das Signifikanzniveau zunächst erreicht werden. Durch das Ergebnis der logistischen Regression fiel die Variable letztendlich jedoch aus dem Score heraus.

Die Variable *rubor*, sprich eine Rötung des betroffenen Gelenkes, schied durch die Ergebnisse der logistischen Regression als signifikanter Faktor in allen drei Scores aus.

Die Auswertungen der laborchemischen Diagnostik mittels logistischer Regression ergab für den Entzündungswert CRP im Datensatz *Hüft-TEP* einen relevanten Einfluss auf die Vorhersagegenauigkeit unseres Scores. Im Datensatz *Gesamt* und *Knie-TEP* wurde die Variable CRP trotz erreichtem Signifikanzniveau von $< 0,05$ durch das logistische Regressionsmodell entfernt und war somit nicht mehr in den finalen Scores enthalten.

BKS nach 1h erwies eine so hohe Korrelation zu BKS nach 2h, dass wir uns entschieden, die Variable BKS nach 2h zu entfernen. Die Variable BKS nach 1h zeigte sich in allen drei Gruppen als signifikant und ist somit auch Bestandteil aller drei Scores. Die BKS nach 1h hatten wir in drei Gruppen von < 19 , $19 - 38$ und > 38 mm aufgeteilt. Bei der Analyse des gesamten Datensatzes hatte die zweite Gruppe, im Vergleich zur ersten, welche kein erhöhtes Risiko aufwies, ein 5,18-fach erhöhtes Risiko des Nachweises eines periprothetischen Infektes als Beschwerdeursache ($p = 0,001$). Die Patienten der dritten Gruppe, mit einer BKS nach 1h von > 38 mm, hatten dagegen ein knapp 20-fach erhöhtes Risiko. Ähnlich gestalteten sich die Zahlen in der Betrachtung der beiden Datensätze Knie- und Hüftprothesen getrennt. Hier zeigte sich für die Gruppe der Patienten mit einem BKS von $19 - 38$ mm nach 1h ebenso ein stark erhöhtes Risiko, während die Gruppe mit > 38 mm ein extrem stark erhöhtes Risiko hatten. Auch PARVIZI *et al.* empfehlen in ihrer Arbeit bei Verdacht zunächst die BKS- und CRP-Bestimmung, auch wenn hier die Spezifität mit 59 % eher gering ausfiel (Sensitivität: 96 %). Die Grenzwerte werden in dieser Arbeit bei 31 mm/h und 2 mg/dl festgelegt [85].

Das Gleiche galt für eine über die Norm erhöhte Leukozytenzahl, denn hier wurde ebenso das Signifikanzniveau erreicht. Auch diese teilten wir mit Hilfe von Entscheidungsbäumen in drei Gruppen auf. Im Vergleich zur Gruppe eins mit $< 9,36 \times 10^3/\mu\text{l}$ Leukozyten hatten die Patienten aus Gruppe zwei mit einer Leukozytenzahl von $9,36 - 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ ein 2,95-fach erhöhtes Risiko ($p = 0,024$). Der klinische Normwert der Leukozytenzahl geht bis $10,0 \times 10^3/\mu\text{l}$. Unsere Risikogruppe beginnt demnach schon bei einer niedrigeren Leukozytenzahl. Die dritte Gruppe mit $> 13,08$

$\times 10^3/\mu\text{l}$ hatten den Auswertungen zufolge ein exorbitant hohes Risiko. Die hohen Ergebnisse sind darauf zurückzuführen, dass alle Patienten der Studie, welche diese Leukozytenzahlen aufwiesen, einen Protheseninfekt hatten. Demzufolge war es hier nicht möglich, richtige Vergleiche zu berechnen. Die Aussage der Analysen würde hier daher lauten, dass davon ausgegangen werden kann, dass jeder Patient mit einer Leukozytenzahl von $> 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ eine periprothetische Infektion hat. Sinnvoll ist diese Aussage nur in Zusammenhang mit typischen Beschwerden, wie Bewegungseinschränkung und Schmerzen des betroffenen Gelenkes. Eine aus diesen Ergebnissen erfolgte Schlussfolgerung wäre eine möglichst strenge Kontrolle der Leukozyten, da eine Leukozytose hier schnell mit einem erhöhten Risikoprofil einhergeht.

In der radiologischen Auswertung wurde untersucht, ob ein Anhalt für einen Lykesaum, Ossifikationen, Luxation, eine Protrusion bei der Gruppe der Hüft-TEPs oder ein Überstand der Prothese bei Knie-TEP vorherrschte. Heterotope Ossifikationen und die Protrusion bei Hüft-TEP erwiesen sich als nicht signifikant.

Das Vorhandensein eines Lykesaums im Röntgenbild erhöht in der Auswertung des gesamten Datensatzes dagegen das Risiko einer periprothetischen Infektion um 277 % (p-Wert: 0,012). Auch in anderen Arbeiten konnte zum radiologisch-nachgewiesenen Lykesaumen ein signifikanter Zusammenhang gefunden werden, wobei hier auch speziell für das Vorhandensein von Ossifikation ein starker Zusammenhang mit Protheseninfekten festgestellt wurde [54].

Die Analysen unserer Studie ergaben, dass die Luxation in der Gruppe für den gesamten Datensatz sowie der Gruppe der Hüftprothesen einen signifikanten, jedoch negativen Einfluss auf den Zusammenhang mit Protheseninfektionen hat. Das gleiche gilt für den Fall eines Überstandes bei Knieprothese. Auch hier sinkt die Wahrscheinlichkeit für einen gleichzeitig vorhandenen Protheseninfekt signifikant. Daraus könnte geschlossen werden, dass wenn eine dieser eindeutig mechanischen Komplikationen zutrifft, diese auch die Ursache der erforderlichen Revisionsoperation darstellen. Eine gleichzeitig vorhandene periprothetische Infektion ist unwahrscheinlich.

4.2.3 Erregerspektrum

In unserer Studie waren die am häufigsten durch intraoperative Exzidatentnahme isolierten Keime mit 63 % Staphylokokken. In den meisten Fällen handelte es sich hierbei um koagulase-neg. Staphylokokken (40 %, MRSE mit eingeschlossen). Auch in der Literatur werden Staphylokokken als der bei periprothetischen Infektionen am häufigsten nachgewiesene Keim beschrieben und lagen jedoch hier häufig etwas niedriger bei um die 30 % [37, 81, 91, 118]. *Staphylokokkus aureus* stellte mit 13 % im Rahmen dieser Arbeit den zweithäufigsten Erreger da (s. Tab. 6). Auch ZIMMERLI *et al.* beobachteten in 12 - 23 % der Hüft-TEP-Infektionen *Staphylokokkus aureus* als verantwortlichen Keim [108].

Bei 11 % der Patienten mit Protheseninfekt unserer Studie gelang kein intraoperativer Keimnachweis und entspricht im Ergebnis den Zahlen der Arbeit von GEIPEL *et al.* [37]. Insgesamt handelte es sich in unserer Studie in den allermeisten Infektionsfällen um gram-positive Keime (87 %). Mit 10 % bzw. 4 % waren gram-negative Keime sowie *Candida*-Infektionen weitaus seltener.

4.2.4 Score

Im Rahmen dieser Studie war es uns möglich, aus den retrospektiv ermittelten Daten eines Patientenkollektives von 406 Patienten einen Score, mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 82 %, zur Vorhersage eines Protheseninfektes bei Knie- und Hüfttotalendoprothesen, zu entwickeln. Dabei lagen wenige Variablen in der univariaten Analyse über dem Schwellenwert von $p < 0,05$. Das Regressionsmodell ergab jedoch, dass auch diese Variablen in der Gesamtheit des Modells zur Vorhersagegenauigkeit des entwickelten Scores beitragen. Einen höheren Stellenwert ergab sich hierbei aus den errechneten Werten der jeweiligen Odds Ratio. Ein Wert der Odds Ratio von > 1 sagt aus, dass die Wahrscheinlichkeit steigt eine periprothetische Infektion zu entwickeln. Eine Odds Ratio von < 1 dagegen ein Sinken der Wahrscheinlichkeit.

Wie bereits erwähnt, erstellten wir einen gemeinsamen Score für Knie- und Hüftprothesen als auch getrennt für beide Gelenke. Die Scores für Knie- bzw. Hüftprothesen unterscheiden sich in einigen Punkten voneinander.

Im Datensatz *Hüft-TEP* ergaben sich ein Scoremodell aus den Variablen *Z.n. Protheseninfekt, männliches Geschlecht, Lysesaum, Luxation, BKS1h 1 und 2, CRP>5* und *Leukozyten 1 und 2*. Im Scoremodell des Datensatzes *Knie-TEP* waren dagegen nur die Variablen *Z.n. Wechsel-OP, Z.n. Protheseninfekt, männliches Geschlecht, Luxation, BKS1h 1 und 2* enthalten. Die Sensitivität der beiden verschiedenen Scores war bei der Gruppe der Knieprothesen mit 94 % besser als die der Hüftprothesen, während es sich bei der Spezifität genau andersherum verhielt. Hier ergab sich für den Datensatz *Hüft-TEP* eine Spezifität von 100 % im Gegensatz zu den 89 % des Datensatzes *Knie-TEP*. Insgesamt ergaben die Datensätze *Gesamt* und *Hüft-TEP* in den statistischen Analysen aussagekräftigere Werte als die der Knie-Prothesen. Hier war es durch Mangel an Varianz zu einigen rechnerischen Problemen gekommen.

Die Anwendung des Scores erfolgt indem die im Ergebnisteil aufgeführten Punkte vergeben werden, wenn eine bestimmte Variable zutrifft. So wird, wenn man nun den vereinfachten Score für den gesamten Datensatz betrachtet, z.B. ein Punkt vergeben, wenn der Patient männlichen Geschlechtes ist, bzw. subtrahiert man einen Punkt, wenn z.B. in der Röntgendarstellung eine Luxation gesichert ist. Die laborchemisch ermittelten Werte für BKS nach 1h und Leukozyten wurden jeweils in drei Gruppen eingeteilt. Hierbei ergibt sich bei BKS als auch bei den Leukozyten für die erste Gruppe ein Punktwert von null, sprich kein erhöhtes Risiko. Bei der BKS nach 1h hatten wir in die drei Gruppen mit < 19 mm, 19 - 38 mm (*BKS1h 1*) und > 38 mm (*BKS1h 2*) nach einer Stunde aufgeteilt. BKS-Werte von 19 - 38 mm nach einer Stunde ergeben dem Score nach zwei Punkte, während bei Werten > 38 mm nach einer Stunde drei Punkte vergeben werden. Bei den Leukozyten ist die Einteilung in < $9,36 \times 10^3/\mu\text{l}$, $9,36 - 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ und $> 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$. Dabei entspricht wieder die erste Gruppe null, die zweite ein und die dritte 19 Punkte. Alle Punkte werden im Anschluss addiert bzw. kontrahiert und somit mittels Cut-off Punkt das Ergebnis bewertet. In unserem Fall hat die ROC-Kurve den Cut-off Punkt bei vier vorgeschlagen. Dies bedeutet, wenn unsere Formel nach Einsetzung der Punkte bei entsprechenden Gegebenheiten einen Wert von über vier ergibt, die periprothetische Infektion sehr wahrscheinlich ist. Ebenso geht im Umkehrschluss ein Ergebnis von vier bzw. unter vier mit einer äußerst geringen Wahrscheinlichkeit eines Protheseninfektes einher.

Ein männlicher Patient, bei welchem bereits eine Revisionoperation am gleichen Gelenk in der Vergangenheit durchgeführt wurde, jedoch keinem Z.n. periprothetischen Infekt, einem BKS von 22mm nach 1h und einer Leukozytenzahl von $4,05 \times 10^3/\mu\text{l}$, bräuchte nach den oben genannten Annahmen nun auf Grund klinischer Indikation eine erneute Wechseloperation. Da wir in unserem fiktiven Fall den Score für den gesamten Datensatz verwenden, ist es egal, ob es sich bei dem Beispiel um eine Hüft- oder Knieprothese handelt. Unserem Fall nach ergäben sich unter Anwendung unseres Scores also ein Punkt für den Z.n. *Wechseloperation*, ein Punkt für das *männliche Geschlecht*, zwei Punkte für die *BKS nach 1h* und null Punkte für die *Leukozyten*. Es ergäben sich also in der Summe vier Punkte. Unser Cut-off Punkt von vier wäre hiermit nicht überschritten und eine periprothetische Infektion unwahrscheinlich.

Ein weiteres Beispiel wäre dagegen ein männlicher Patient (=ein Pkt), mit bereits durchgemachtem periprothetischen Infekt des gleichen Gelenkes in der Anamnese (=zwei Pkt) und der demnach ebenfalls positiv auf Z.n. Wechsel-OP (=ein Pkt) ist. Der gleiche Patient erweist in der laborchemischen Analyse ein BKS von 50 mm nach 1h (=zwei Pkt) und einer geringfügigen Leukozytose von $11,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ (=ein Pkt). Eine Luxation ist in der Röntgenuntersuchung nicht sichtbar gewesen. In der Summe ergäbe das eine Punktzahl von sieben Punkten. Der Cut-off Punkt wäre somit überschritten und eine periprothetische Infektion höchstwahrscheinlich.

Die Anwendung der jeweiligen Scores gesondert für Hüft- und Knieprothese erfolgt in der gleichen Weise. Es unterscheiden sich hier jedoch teilweise die zur Geltung kommenden Variablen sowie die durch Zahlenwerte definierte Gewichtung der Variablen.

4.3 Limitationen der Studie

Abgesehen von den typischen Problemen, die das Studiendesign „retrospektive Studie“ mit sich bringt, wie die mangelnde Aussagekraft über Kausalzusammenhänge, die Confounder-Problematik sowie mögliche mangelhafte Datenqualität im Vergleich zu prospektiven Studien [44], birgt diese Arbeit einige weitere Limitationen. An erster Stelle steht die Frage nach der korrekten

Diagnosestellung in allen Fällen dieser Studie. Es ist zu vermuten, dass die wahre Infektrate höher liegt und einige Protheseninfekte durch die jahrelange Latenzzeit mancher Infektherde als aseptische Lockerung abgetan wurden [88]. Des Weiteren wurden in dieser Studie nur Fälle untersucht, in welchen es zu einer Revisionsoperation gekommen ist. Die Fälle, in welchen ein unklarer V. a. Frühinfekt gestellt und lediglich eine konservative antibiotische Therapie für vier Wochen vorgenommen wurde, wurden in unserer Studie nicht berücksichtigt. Ein weiterer kritisch zu beurteilender Nachteil dieser Studie ist das Fehlen von Nachuntersuchungen. Auch dieser Umstand hat möglicherweise die Folge, dass nicht alle Patienten mit periprothetischer Infektion erfasst wurden. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass der Großteil aller Protheseninfekte erfasst und mit ausgewertet wurden, sind unsere Scores womöglich durch das Fehlen einzelner, schwer nachzuweisende periprothetische Infektionen verfälscht.

Ein weiterer Kritikpunkt dieser Arbeit ist die schlechte Anwendbarkeit der erstellten Scores im klinischen Alltag. Hier wäre die Überlegung sinnvoll, nur den Score für den gesamten Datensatz dementsprechend für Hüft- und Knieprothesen gültig weiter zu verwenden und zu verbessern.

Ein weiterer Nachteil dieser Studie sind die teils zu geringe Anzahl nachgewiesener Risikofaktoren. So ist über die Risikofaktoren rheumatologische Grunderkrankung, HIV, Hepatitiden und Immunsuppression keine Aussage möglich, obwohl ihr Einfluss auf die periprothetische Infektion in der Literatur häufig diskutiert wird [5, 9, 48, 61, 103].

4.4 Schlussfolgerung

Die periprothetische Infektion sowie ihre Diagnosestellung bergen nach wie vor ihre Schwierigkeiten. In dieser Studie konnte ein Score entwickelt werden, der womöglich in der Zukunft einen wichtigen Beitrag zur Diagnostik und präoperativen Planung im klinischen Alltag der Revisionsendoprothetik beitragen kann. Gerade für die so wichtige Differenzierung zwischen septischer und aseptischer Revision, könnte solch ein Score für die weitere Behandlung des Patienten sowie dem kosteneffektiven Patientenmanagement von großem Wert sein.

Um die Genauigkeit und Fehlerwahrscheinlichkeit der Scores beurteilen zu können, ist es zwingend notwendig, diese Scores in weiteren Studien an neuen Populationen zu testen und zu verifizieren. Hier wären vor allem prospektiv randomisierte Studien sinnvoll, um eine genauere Beurteilung zu ermöglichen. Des Weiteren wäre eine weitere Untersuchung der oben genannten Risikofaktoren nötig, welche in dieser Studie möglicherweise unterschätzt bzw. aufgrund fehlender Datenlage nicht bewertbar waren. Ihr möglicher Einfluss auf die Entstehung von periprothetischen Infektionen könnte nicht nur allein zur Verbesserung des Scores beitragen, sondern darüber hinaus ggf. präoperativ behandelbare Risiken aufzeigen [85]. Dieser Score wäre durch solch eine Weiterentwicklung dann nicht nur von Nutzen in der Diagnosesicherung, sondern könnte auch zur Optimierung präventiver Schritte in der Eindämmung des Problems „periprothetische Infektion“ beitragen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der endoprothetische Ersatz des Hüft- und auch des Kniegelenkes zählen zu den erfolgreichsten operativen Eingriffen unserer Zeit und ermöglichen auch in einer stetig älter werdenden Bevölkerung einen Zugewinn an Lebensqualität. Während also die Zahl der Gelenkersatzoperationen seit Jahren konstant ansteigt, gewinnt dessen meist gefürchtete Komplikation - die periprothetische Infektion - mit 0,5-1 % für Hüftprothesen und 1-2 % bei Knieprothesen an Bedeutung. Damit einhergehend nehmen auch Morbidität und Mortalität der von der periprothetischen Infektion Betroffenen zu. Dadurch spielen Endoprothesen-Revisionsoperationen zwangsläufig eine zunehmend wichtige Rolle. Da sich die operativen Verfahren für die Revisionsoperation bei Protheseninfekt und der weit häufigeren aseptischen Komplikationen eines Prothesendefektes unterscheiden, ist eine präoperative Diagnosesicherung für den weiteren Behandlungserfolg des Patienten von elementarer Bedeutung.

Vor diesem Hintergrund führten wir im Zeitraum vom 01.01.2012 bis zum 31.12.2013 eine retrospektive Studie durch, in welcher 233 Patienten eine Wechseloperation der Hüftgelenks- und 173 Patienten eine der Kniegelenksendoprothese erhielten. Hiervon wurde bei 68 Patienten mit

Hüftgelenks- und 58 mit Kniegelenksendoprothese eine periprothetische Infektion diagnostiziert. Insgesamt wurde bei 406 Patienten eine Wechseloperation durchgeführt, ungeachtet der Ursache. Dabei bestand das Patientenkollektiv aus 228 weiblichen und 178 männlichen Patienten.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Scores zur Vorhersage eines Protheseninfektes bei Hüft- und Knie-Totalendoprothesen mittels retrospektiv ermittelter und ausgewerteter Daten. Dieser Score sollte sich dabei durch eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität auszeichnen und das invasive Verfahren der präoperativen Punktion ergänzen und so die Diagnosestellung präoperativ vereinfachen. Hierfür wurden verschiedene in der Literatur beschriebene Risikofaktoren für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion, klinische Aspekte, sowie verschiedene diagnostische Verfahren, wie laborchemische Parameter, präoperative Gelenkpunktionen und bildgebende Verfahren, auf Relevanz untersucht. Hierzu wurde zuerst die Korrelation aller numerischer Variablen, sprich die aus der Literatur erhobenen möglichen Einflussfaktoren, untersucht. Im Anschluss erfolgte die Analyse der univariaten Zusammenhänge der möglichen Einflussvariablen zur Zielgröße. Mittels binärer Entscheidungsbäumen wurde hierbei die beste Einteilung gesucht. Zuletzt wurden die Daten in einen Trainings- (75 % der Daten) und einen Testdatensatz (25 % der Daten) aufgeteilt. Dies diente der Validierung der Ergebnisse. Der im Rahmen dieser retrospektiven Studie entwickelte Score zur Vorhersage eines Protheseninfektes bei Knie- und Hüfttotalendoprothesen ergab eine Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 82 %, wobei wir jeweils auch einen gesonderten Score für Hüft- und Knie-Totalendoprothesen erstellten.

Für die Modellgleichung des gemeinsamen Scores für Hüft- und Knieprothesen ließen sich mittels Analyse folgende signifikante Variablen isolieren: männliches Geschlecht (m), Z.n. Revisionsoperation (ReOP), Z.n. Protheseninfekt (pInf), Überwärmung des betroffenen Gelenkes (C), eine in der Röntgendarstellung nachgewiesene Osteolyse im Bereich der Prothese (Lyse), eine nachgewiesene Luxation (Lux), laborchemische BKS nach 1h Erhöhung (BKS1h) sowie eine Leukozytose (Leuko). Gleichzeitig konnte durch die Studie für die Einflussfaktoren Alter, BMI, Raucheranamnese und Diabetes mellitus-Erkrankung kein messbarer

Einfluss auf die Entstehung eines Protheseninfektes nachgewiesen werden.

Den ermittelten signifikanten Variablen wurde ein individuell errechneter Punktwert zugeteilt. Die BKS nach 1h und die Leukozytose wurden hierbei nochmals unterteilt, da sich bei der Analyse ein signifikanter Unterschied in der Höhe der jeweiligen Werte zeigte. Die BKS nach 1h unterteilten wir in 19 - 38 mm (*BKS1h 1*) und > 38 mm (*BKS1h 2*) nach 1h. Für BKS-Werte von 19 - 38 mm nach 1h werden in dem Score zwei Punkte und bei Werten > 38 mm nach 1h drei Punkte vergeben. Bei den laborchemisch ermittelten Leukozyten ist die Einteilung in $9,36 - 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$ und $> 13,08 \times 10^3/\mu\text{l}$. Dabei entspricht wieder die erste Gruppe einem und die zweite 19 Punkten.

Der vereinfachte Score für, sowohl Hüft- als auch Knieprothesen sieht wie folgt aus:

$$\text{Score}_{\text{gesamt}} = (1 \times \text{ReOP}) + (2 \times \text{pInf}) + (1 \times \text{m}) + (3 \times \text{C}) + (1 \times \text{Lyse}) + (-1 \times \text{Lux}) + \\ (2 \times \text{BKS1h 1}) + (3 \times \text{BKS1h 2}) + (1 \times \text{Leuko 1}) + (19 \times \text{Leuko 2})$$

Mithilfe der erstellten Score-Formel, den jeweiligen Punktwerten und dem durch die ROC-Kurve errechneten Cut-off Punkt, der den Wert bei vier Punkten festlegte, lässt sich die Wahrscheinlichkeit eines Protheseninfektes errechnen. Ergibt nun der Score nach Einsetzen aller Variablen einen Wert von über vier, ist ein Protheseninfekt sehr wahrscheinlich.

Da es sich bei dem Studiendesign um eine retrospektive Studie handelt, wird es in der Zukunft zwingend notwendig sein, die erstellten Score-Modelle in weiteren Studien, vor allem prospektiv randomisierte Studien, zu testen und zu verifizieren. Hierbei ist auch die weitere Untersuchung der Risikofaktoren indiziert, um einen Stellenwert des erstellten Scores im zukünftigen klinischen Alltag ermöglichen zu können.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Anagnostakos K, Kohn D. *Hüftgelenksinfektionen - Ergebnisse einer Umfrage unter 28 orthopädischen Universitätskliniken*. Der Orthopäde 2011(40):781 - 93
2. Barrack RL, Harris WH. *The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty*. The Journal of bone and joint surgery. American volume 1993;75(1):66-76
3. van den Bekerom MP, Stuyck J. *The value of pre-operative aspiration in the diagnosis of an infected prosthetic knee: a retrospective study and review of literature*. Acta orthopaedica Belgica 2006;72(4):441-7
4. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg J. M., Ilstrup D. M., Harmsen W. S., Osmon D. R. *Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 1998;27(5):1247-54
5. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow J. E., Tsaras G., Hanssen A. D., Mabry T., Steckelberg J., Thompson R. *The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification*. Infection control and hospital epidemiology 2012;33(8):774-81
6. Bingham J, Clarke H, Spangehl M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. *The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty*. Clinical orthopaedics and related research 2014;472(12):4006-9
7. Bitzer E, Grobe T, Neusser S, Schneider A, Dörning, Schwartz F. *Barmer GEK Report Krankenhaus 2010: Trends in der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks 2010*
8. Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC. *Infection after total knee arthroplasty*. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2004;86(5):688-91
9. Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda M. S., Bamlet W. R., Crowson C. S., Hanssen A. D., Matteson E. L. *Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis and rheumatism 2008;59(12):1713-20
10. Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A. *Management of deep infection of total hip replacement*. The Journal of bone and joint surgery. British volume 1981;63-b(3):342-53
11. Buchholz HW, Gartmann HD. *Infection prevention and surgical management of deep insidious infection in total endoprosthesis*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin 1972;43(10):446-53

12. BVMed. *Bundesverband für Medizintechnologie e. V.* 2015
13. Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. *Quality of life after infection in total joint replacement.* Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong) 2008;16(1):58-65
14. Chang J, McGrory BJ, Rana A, Becker M. W., Babikian G. M., Guay P., Smith K. A. *Current Orthopaedic Surgeon Practices for Nonarthroplasty Treatment of Osteoarthritis of Adult Hip and Knee.* Journal of surgical orthopaedic advances 2015;24(4):213-20
15. Choong PF, Dowsey MM, Carr D, Daffy J, Stanley P. *Risk factors associated with acute hip prosthetic joint infections and outcome of treatment with a rifampinbased regimen.* Acta orthopaedica 2007;78(6):755-65
16. Cramer J, Ekkernkamp A, Ostermann PA. *The infected endoprosthesis with the example of the hip joint endoprosthesis. An increasing danger to patient and society.* Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 2001;95(3):195-201
17. Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. *Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty.* The Journal of bone and joint surgery. American volume 1998;80(9):1306-13
18. Crowe B, Payne A, Evangelista PJ, Stachel A., Phillips M. S., Slover J. D., Inneh I. A., Iorio R., Bosco J. A. *Risk Factors for Infection Following Total Knee Arthroplasty: A Series of 3836 Cases from One Institution.* The Journal of arthroplasty 2015;30(12):2275-8
19. Debreuve-Theresette A., Diallo S., Siboni R., Ohl X., Dehoux E., Bajolet O. *Infections in Total Hip and Total Knee Arthroplasty: Development of a Score To Assess Endogenous Risk of Surgical Site Infections.* Surg Infect (Larchmt) 2015
20. Del Pozo J.L., Patel R. Clinical practice. *Infection associated with prosthetic joints.* The New England journal of medicine 2009;361(8):787-94
21. Del Savio G.C., Zelicof S.B., Wexler L.M., Byrne D. W., Reddy P. D., Fish D., Ende K. A. *Preoperative nutritional status and outcome of elective total hip replacement.* Clinical orthopaedics and related research 1996(326):153-61
22. Dieppe P. *Management of osteoarthritis of the hip and knee joints.* Current opinion in rheumatology 1993;5(4):487-93
23. Doherty EG. *Length of hospitalization on a short-term therapeutic community. A multivariate study by sex across time.* Archives of general psychiatry 1976;33(1):87-92

24. Donlan RM. *Biofilms and device-associated infections*. Emerging infectious diseases 2001;7(2):277-81
25. Donlan RM. *Biofilms: microbial life on surfaces*. Emerging infectious diseases 2002;8(9):881-90
26. Dowsey MM, Choong PF. *Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA*. Clinical orthopaedics and related research 2009;467(6):1577-81
27. Eka A, Chen AF. *Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee*. Annals of translational medicine 2015;3(16):233
28. Engelhardt M. *Lexikon Orthopädie und Unfallchirurgie*, Springer. 2014
29. EPRD. *Endoprothesenregister Deutschland*. 2015
30. Fink B. *Septische Revisionsendoprothetik – eine interdisziplinäre Herausforderung*. Symposium im Rahmen des DKOU Berlin, 27. Oktober 2011
31. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schafer P, Frommelt L. *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. British volume 2008;90(7):874-8
32. Fisman DN, Reilly DT, Karchmer AW, Goldie SJ. *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2001;32(3):419-30
33. Fletcher M, Jennings GJ, Warren PJ. *Ultrasonically driven instruments in the transfemoral approach-an aid to preservation of bone stock and reduction of implant length*. Archives of orthopaedic and trauma surgery 2000;120(10):559-61
34. Freeman JT, Anderson DJ, Hartwig MG, Sexton DJ. *Surgical site infections following bariatric surgery in community hospitals: a weighty concern?* Obesity surgery 2011;21(7):836-40
35. Friesecke C, Wodtke J. *Management of periprosthetic infection*. Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin 2008;79(8):777-92
36. Garvin KL, Hanssen AD. *Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future*. The Journal of bone and joint surgery. American volume 1995;77(10):1576-88
37. Geipel U, Herrmann M. *The infected implant. Part 1: bacteriology*. Der Orthopäde 2004;33(12):1411-26; 27-8

38. Gherini S, Vaughn BK, Lombardi AV, Jr., Mallory TH. *Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty*. Clinical orthopaedics and related research 1993(293):188-95
39. Glassman AH. *Exposure for revision: total hip replacement*. Clinical orthopaedics and related research 2004(420):39-47
40. Glynn MK, Sheehan JM. *An analysis of the causes of deep infection after hip and knee arthroplasties*. Clinical orthopaedics and related research 1983(178):202-6
41. Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W. *Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations*. Der Orthopäde 2006;**35**(9):904, 06-8, 10-6
42. Göksan SB, Freeman MA. *One-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty*. The Journal of bone and joint surgery. British volume 1992;74(1):78-82
43. Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. *"Modes of failure" of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening*. Clinical orthopaedics and related research 1979(141):17-27
44. Guller U, DeLong ER. *Interpreting statistics in medical literature: a vade mecum for surgeons*. Journal of the American College of Surgeons 2004;198(3):441-58
45. Habermann B, Eberhardt C, Kurth AA. *Total joint replacement in HIV positive patients*. The Journal of infection 2008;57(1):41-6
46. Hanssen AD, Rand JA. *Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty*. Instructional course lectures 1999;48:111-22
47. Harrasser N, Lenze U, Pohling F. *Die periprosthetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie*. Deutscher Ärzte-Verlag 2012;**1**(7-8):0016-22
48. Hicks JL, Ribbans WJ, Buzzard B, Kelley S. S., Toft L., Torri G., Wiedel J. D., York J. *Infected joint replacements in HIV-positive patients with haemophilia*. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2001;83(7):1050-4
49. Hipp EG, Plötz W, Thiemel G. *Orthopädie und Traumatologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2003:720-23
50. Hoffmann S, Theiler R. *Physiotherapy in osteoarthritis-a review of literature on conservative therapy of knee and hip osteoarthritis*. Therapeutische Umschau. Revue therapeutique 2001;58(8):480-6
51. Hozack WJ, Parvizi J. *New definition for periprosthetic joint infection*. The Journal of arthroplasty 2011;26(8):1135

52. Jansen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. *Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases.* The Journal of bone and joint surgery. American volume 2009;**91**(1):38-47
53. Jenny JY, Adamczewski B, De Thomasson E, Godet J, Bonfait H, Delaunay C. *Can the presence of an infection be predicted before a revision total hip arthroplasty? Preliminary study to establish an infection score.* Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR 2016
54. Kaltsas DS. *Infection after total hip arthroplasty.* Annals of the Royal College of Surgeons of England 2004;**86**(4):267-71
55. Kamath AF, Ong KL, Lau E, Chan V., Vail T. P., Rubash H. E., Berry D. J., Bozic K. J. *Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection.* The Journal of arthroplasty 2015;**30**(9):1492-7
56. Kaya E, Yetim I, Dervisoglu A, Sunbul M, Bek Y. *Risk factors for and effect of a one-year surveillance program on surgical site infection at a university hospital in Turkey.* Surg Infect (Larchmt) 2006;**7**(6):519-26
57. Kirschner S. *Septische Lockerungen und Behandlungsstrategien.* Wirtz D C, Rader C, Reichel H (Hrsg.): *Revisionsendoprothetik der Hüftpfanne.* Berlin, Heidelberg, New York. Springer 2008: 41-45
58. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. *Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach.* Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR 2010;**96**(2):124-32
59. Kordelle J, Frommelt L, Kluber D, Seemann K. *Results of one-stage endoprosthesis revision in periprosthetic infection cause by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 2000;**138**(3):240-4
60. Kölbl O, Barthel T, Krödel A, Seegenschmiedt MH. *Prävention von heterotopen Ossifikationen nach Totalendoprothese des Hüftgelenks.* Deutsches Ärzteblatt 2003;**100**(45)
61. Kuo SJ, Huang PH, Chang CC, Kuo F. C., Wu C. T., Hsu H. C., Lin C. C. *Hepatitis B Virus Infection Is a Risk Factor for Periprosthetic Joint Infection Among Males After Total Knee Arthroplasty: A Taiwanese Nationwide Population-Based Study.* Medicine 2016;**95**(22):e3806
62. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. *Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population.* Clinical orthopaedics and related research 2010;**468**(1):52-6
63. Langlais F. *Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement?* The Journal of bone and joint surgery. British volume 2003;**85**(5):637-40

64. Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemela O, Hamalainen MM, Syrjala HP. *Improved method for detecting knee replacement infections based on extended combined 99mTc-white blood cell/bone imaging.* Nuclear medicine communications 2001;22(10):1145-50
65. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. *The operation of the century: total hip replacement.* Lancet (London, England) 2007;370(9597):1508-19
66. Lenssen AF, de Bie RA. *Role of physiotherapy in peri-operative management in total knee and hip surgery.* Injury 2006;37 Suppl 5:S41-3
67. Lenz M, Hofmann GO, Muckley T. *Diagnosis and treatment of periprosthetic infections.* Der Unfallchirurg 2012;115(6):496-502
68. Leunig M, Chosa E, Speck M, Ganz R. *A cement spacer for two-stage revision of infected implants of the hip joint.* International orthopaedics 1998;22(4):209-14
69. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, Rothman R. H., Gluckman S. J., Maslack M. M., Booth R. E. Jr. *Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration.* The Journal of arthroplasty 1991;6(3):237-44
70. Lidwell OM, Elson RA, Lowbury EJ, Whyte W., Blowers R., Stanley S. J., Lowe D. *Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection. A multicenter study of 8,052 joint replacement operations.* Acta orthopaedica Scandinavica 1987;58(1):4-13
71. Lubbeke A, Moons KG, Garavaglia G, Hoffmeyer P. *Outcomes of obese and nonobese patients undergoing revision total hip arthroplasty.* Arthritis and rheumatism 2008;59(5):738-45
72. Ludemann CM, Schutze N, Rudert M. *Diagnosis of periprosthetic hip infections.* Operative Orthopädie und Traumatologie 2015;27(3):237-50
73. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. *Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates.* The Journal of arthroplasty 2009;24(6 Suppl):84-8
74. Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. *Surgical site infections: reanalysis of risk factors.* The Journal of surgical research 2002;103(1):89-95
75. Marchant MH, Jr., Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. *The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty.* The Journal of bone and joint surgery. American volume 2009;91(7):1621-9

76. Militz M, Buhren V. *Replacement of infected knee and hip endoprotheses.* Chirurg 2010;81(4):310-20
77. Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, Dynybil C., Perka C., Skwara A., Neidel J., Gehrke T., Frommelt L., Hansen T., Otto M., Barden B., Aigner T., Stiehl P., Schubert T., Meyer-Scholten C., Konig A., Strobel P., Rader C. P., Kirschner S., Lintner F., Ruther W., Bos I., Hendrich C., Kriegsmann J., Krenn V. *Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane.* Journal of clinical pathology 2006;59(6):591-7
78. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S., Gansukh T., Schroeder J. H., Perka C., Krenn V. *Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening.* Histopathology 2009;54(7):847-53
79. Mühlhofer HM, Gollwitzer H, Lenze F, Feihl S., Pohlig F., von Eisenhart-Rothe R., Schauwecker J. *Periprosthetic infections of the hip joint : Clinical approach.* Der Orthopäde 2015;44(5):357-65
80. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. *Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees.* The Journal of bone and joint surgery. American volume 2013;95(9):775-82
81. Neumann DR, Hofstaedter T, List C, Dorn U. *Two-stage cementless revision of late total hip arthroplasty infection using a premanufactured spacer.* The Journal of arthroplasty 2012;27(7):1397-401
82. NIH consensus conference: Total hip replacement. NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement. Jama 1995;273(24):1950-6
83. Ochsner PE, Zimmerli W. *Hüftprothetik und Infektion.* Meyer RP GAKU, Hüftchirurgie in der Praxis. Berlin: Springer 2005:247-69
84. Paprosky WG, Perona PG, Lawrence JM. *Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation.* The Journal of arthroplasty 1994;9(1):33-44
85. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. *Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection.* The Journal of bone and joint surgery. American volume 2012;94(14):e104
86. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. *Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon.* Clinical orthopaedics and related research 2009;467(7):1732-9
87. Parvizi J, Della Valle CJ. *AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee.* The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons 2010;18(12):771-2

88. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. *Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection*. The bone & joint journal 2013;95-b(11):1450-2
89. Parvizi J, Suh DH, Jafari SM, Mullan A, Purtill JJ. *Aseptic loosening of total hip arthroplasty: infection always should be ruled out*. Clinical orthopaedics and related research 2011;469(5):1401-5
90. Pedersen AB, Svendsson JE, Johnsen SP, Riis A, Overgaard S. *Risk factors for revision due to infection after primary total hip arthroplasty. A population-based study of 80,756 primary procedures in the Danish Hip Arthroplasty Registry*. Acta orthopaedica 2010;81(5):542-7
91. Peel TN, Busing KL, Choong PF. *Prosthetic joint infection: challenges of diagnosis and treatment*. ANZ journal of surgery 2011;81(1-2):32-9
92. Pour AE, Matar WY, Jafari SM, Purtill JJ, Austin MS, Parvizi J. *Total joint arthroplasty in patients with hepatitis C*. The Journal of bone and joint surgery. American volume 2011;93(15):1448-54
93. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. *Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation*. Der Orthopäde 2015;44(12):942-5
94. Rice LB. *Progress and challenges in implementing the research on ESKAPE pathogens*. Infection control and hospital epidemiology 2010;31 Suppl 1:S7-10
95. Ridgeway S, Wilson J, Charlet A, Kafatos G, Pearson A, Coello R. *Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip*. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2005;87(6):844-50
96. Schaefroth M, Zimmerli W, Ochsner PE. *The infected artificial hip joint: possibilities, follow-up and results of treatment*. Praxis 1999;88(51-52):2101-5
97. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. *Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;47(11):1403-9
98. SHPR. Swedish Hip Arthroplasty Register 1979
99. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G., Bishop M. J., Richman J., Campagna E. J., Henderson W. G., Hawn M. T. *Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans*. Arthritis care & research 2011;63(10):1365-74

100. Singh JA, Schleck C, Harmsen WS, Jacob AK, Warner DO, Lewallen DG. *Current tobacco use is associated with higher rates of implant revision and deep infection after total hip or knee arthroplasty: a prospective cohort study.* BMC medicine 2015;13(1):283
101. SKAR. Swedish Knee Arthroplasty Register. 2015
102. Snir N, Wolfson TS, Schwarzkopf R, Swensen S., Alvarado C. M., Hamula M., Dayan A. J. *Outcomes of total hip arthroplasty in human immunodeficiency virus-positive patients.* The Journal of arthroplasty 2014;29(1):157-61
103. Somayaji R, Barnabe C, Martin L. *Risk factors for infection following total joint arthroplasty in rheumatoid arthritis.* The open rheumatology journal 2013;7:119-24
104. Spangehl MJ, Younger AS, Masri BA, Duncan CP. *Diagnosis of infection following total hip arthroplasty.* Instructional course lectures 1998;47:285-95
105. von Stein T, Gollwitzer H, Kruis C, Buhren V. *Arthrodesis after total knee arthroplasty considering septic loosening as an example.* Der Orthopäde 2006;35(9):946, 48-52, 54-5
106. Tande AJ, Patel R. *Prosthetic joint infection.* Clinical microbiology reviews 2014;27(2):302-45
107. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen A. D., Unni K. K., Osmon D. R., Mandrekar J. N., Cockerill F. R., Steckelberg J. M., Greenleaf J. F., Patel R. *Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection.* The New England journal of medicine 2007;357(7):654-63
108. Trampuz A, Zimmerli W. *Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment.* Swiss medical weekly 2005;135(17-18):243-51
109. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. *Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections.* The Journal of bone and joint surgery. American volume 1996;78(4):512-23
110. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. *Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections.* Orthopedics 1991;14(8):841-4
111. Vanhegan IS, Malik AK, Jayakumar P, Ul Islam S, Haddad FS. *A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff.* The Journal of bone and joint surgery. British volume 2012;94(5):619-23
112. Walter G, Buhler M, Hoffmann R. *Two-stage procedure to exchange septic total hip arthroplasties with late periprosthetic infection. Early results after implantation of a reverse modular hybrid endoprosthesis.* Der Unfallchirurg 2007;110(6):537-46

113. Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. *Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases*. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2010;92(8):1128-33
114. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD. *Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications*. The Journal of bone and joint surgery. American volume 1990;72(2):272-8
115. Zimmerli W, Fluckiger U. *Classification and microbiology of osteomyelitis*. Der Orthopäde 2004;33(3):267-72
116. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. *Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect*. The Journal of clinical investigation 1984;73(4):1191-200
117. Zimmerli W, Ochsner PE. *Management of infection associated with prosthetic joints*. Infection 2003;31(2):99-108
118. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. *Prosthetic-joint infections*. The New England journal of medicine 2004;351(16):1645-54
119. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. *Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model*. The Journal of infectious diseases 1982;146(4):487-97

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Knie links von vorne einer 78 jährige Patientin mit Gelenkfistel bei periprothetischer Infektion 6 Jahre nach Knieendoprothesenimplantation	13
Abb. 2: Lysesaum um die Schaftprothese bei Hüft-TEP	24
Abb. 3: Lockerung der Schaftprothese bei Hüft-TEP (links: korrekter Prothesensitz bei Primär-OP; rechts: sichtbare Lockerung zwei Monate später)	24
Abb. 4: Heterotope Ossifikationen bei Hüft-TEP	25
Abb. 5: Luxation bei Hüft-TEP	25
Abb. 6: Protrusion bei Hüft-TEP; die roten Pfeile markieren den ursprünglichen Pfannensitz	26
Abb. 7: Überstand der Tibiakomponente bei Knie-TEP	26
Abb. 8: Häufigkeitsverteilung von Hüft- zu Knie-TEP in Bezug auf das Geschlecht	35
Abb. 9: Verteilung des BMI zum OP-Zeitpunkt bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes	36
Abb. 10: Prozentuale Verteilung der Risikofaktoren bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes bei beiden Prothesentypen insgesamt	41
Abb. 11: Prozentuale Verteilung der Risikofaktoren bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes bei Hüft- und Knie-TEP getrennt betrachtet	42
Abb. 12: Prozentuale Verteilung der Untersuchungsbefunde bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes bei beiden Prothesentypen Insgesamt	43
Abb. 13: CRP bei An- bzw. Abwesenheit einer periprothetischen Infektion bei Hüft- und Knie-TEP	44
Abb. 14: BKS nach 1h bei An- bzw. Abwesenheit einer periprothetischen Infektion bei Hüft- und Knie-TEP	45
Abb. 15: Leukozytenzahl bei An- bzw. Abwesenheit einer periprothetischen Infektion bei Hüft- und Knie-TEP	46
Abb. 16: Prozentuale Verteilung von radiologisch nachgewiesenen Pathologien bei An- bzw. Abwesenheit eines periprothetischen Infektes bei beiden Prothesentypen insgesamt	47
Abb. 17: Korrelation der Variablen BKS 1h und BKS 2h	50
Abb. 18: Korrelationsdarstellung der Einflussvariablen: Es ist keine Korrelation erkennbar	51
Abb. 19: ROC-Kurve für den gesamten Datensatz	56
Abb. 20: ROC-Kurve für den Datensatz <i>Hüft-TEP</i>	61
Abb. 21: ROC-Kurve für den Datensatz <i>Knie-TEP</i>	65

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Häufigkeitsverteilung der Erreger bei periprothetischer Infektion	10
Tab. 2: Klassifikation der periprothetischen Infektion nach Tsukayama	11
Tab. 3: Geschlechtsverteilung der Patienten	34
Tab. 4: Altersverteilung der Patienten	36
Tab. 5: Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs	38
Tab. 6: Erregerspektrum bei Knie- und Hüft-TEP-Infektionen	49
Tab. 7: Korrelation der Variablen BKS 1h und BKS 2h	50
Tab. 8: Variablen ohne signifikanten Einfluss auf den periprothetischen Infekt bei Hüft- und Knie-TEP	52
Tab. 9: Finale Modellgleichung für den gesamten Datensatz	53
Tab. 10: Punktwerte der vereinfachten Gleichung für den gesamten Datensatz	55
Tab. 11: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für den gesamten Datensatz	56
Tab. 12: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für den gesamten Datensatz übertragen auf den Testdatensatz	57
Tab. 13: Variablen ohne messbaren Einfluss auf den periprothetischen Infekt bei Hüft-TEP	58
Tab. 14: Finale Modellgleichung für den Datensatz <i>Hüft-TEP</i>	59
Tab. 15: Punktwerte der vereinfachten Gleichung für den Datensatz <i>Hüft-TEP</i>	59
Tab. 16: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für die Hüft-TEP	61
Tab. 17: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel im Testdatensatz für die Hüft-TEP	62
Tab. 18: Variablen ohne messbaren Einfluss auf den periprothetischen Infekt bei Knie-TEP	62
Tab. 19: Finale Modellgleichung für den Datensatz <i>Knie-TEP</i>	63
Tab. 20: Punktwerte der vereinfachten Gleichung für den Datensatz <i>Knie-TEP</i>	64
Tab. 21: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel für die Knie-TEP	65
Tab. 22: Vierfeldertafel: Vorhersagegenauigkeit der Modellformel im Testdatensatz für die Knie-TEP	66

10 DANKSAGUNG

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen herzlichen Dank. Ich möchte mich hiermit bei Herrn Prof. Dr. med. Werner Plötz, Chefarzt der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Krankenhauses Barmherzige Brüder München, bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung und hilfreichen Unterstützung durchzuführen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei Oberarzt Dr. med. Matthias Blaschke bedanken, für die hervorragende Betreuung, seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft und seine wertvollen Ratschläge, die für das Gelingen dieser Arbeit unerlässlich waren.

Ganz besonderen Dank auch an meine lieben Freundinnen Nele und Róisín, die ebenfalls die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens auf sich genommen haben.

Bei meinen Eltern, meinem Freund David und meinen Geschwistern, vor allem meiner Schwester Nina möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Ich danke euch von ganzem Herzen.