

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie

Prof. Dr. med. Frank Timo Beil

## **Vergleich des prädiktiven diagnostischen Werts zwei unterschiedlicher Biopsieverfahren zur Infektdiagnostik vor Hüft-Totalendoprothesen-Wechsel Operationen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Julian Beyersdorff  
aus Schleswig

Hamburg 2021

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 22.08.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: PD Dr. Christoph Fraune**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Andreas Niemeier**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. FRAGESTELLUNG DIESER ARBEIT .....</b>	<b>5</b>
<b>2. EINLEITUNG .....</b>	<b>6</b>
2.1 HISTORIE DER HÜFTENDOPROTHETIK.....	6
2.2 DIE PERIPROTHETISCHE INFEKTION.....	8
2.2.1 <i>Definition</i> .....	9
2.2.2 <i>Pathophysiologie &amp; Risikofaktoren</i> .....	12
2.2.3 <i>Symptomatik &amp; Einteilung</i> .....	13
2.2.4 <i>Diagnostik</i> .....	14
2.2.5 <i>Therapie</i> .....	16
<b>3. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>17</b>
3.1 METHODIK DER DATENERHEBUNG .....	17
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV.....	19
3.2.1 <i>Einschlusskriterien</i> .....	19
3.2.2 <i>Ausschlusskriterien</i> .....	19
3.3 INDIKATION.....	20
3.4 ZUGANGANGSWEGE .....	20
3.4.1 <i>Offene Biopsie KBB</i> .....	20
3.4.2 <i>Perkutane Stichinzisionsbiopsie OKM</i> .....	21
3.5 MATERIALGEWINNUNG.....	22
3.6 BEURTEILUNG .....	22
3.6.1 <i>Mikrobiologische Beurteilung</i> .....	23
3.6.2 <i>Histopathologische Beurteilung</i> .....	23
3.7 STATISTISCHE TESTS .....	24
<b>4. ERGEBNISSE.....</b>	<b>24</b>
4.1 DEMOGRAPHISCHE ERGEBNISSE .....	24
4.1.1 <i>Altersverteilung</i> .....	25
4.1.2 <i>Geschlechterverteilung</i> .....	25
4.2 VERTEILUNG PRIMÄRER HÜFT-TEP'S.....	26
4.3 STANDZEITEN.....	26
4.4 SCHMERZEN .....	27
4.5 LOCKERUNG.....	27
4.6 PERIPROTHETISCHER INFEKT IN DER VORGESCHICHTE.....	28
4.7 MIKROBIOLOGISCHE UND HISTOPATHOLOGISCHE ERGEBNISSE .....	28

4.7.1 Offene Biopsie KBB.....	28
4.7.2 Revisions-OP der offenen Biopsie KBB .....	30
4.7.3 Mehrfachbesiedelungen der offenen Biopsie KBB.....	34
4.7.4 Perkutane Stichinzisionsbiopsie OKM.....	36
4.7.5 Revisions - OP der perkutanen Stichinzisionsbiopsie OKM.....	38
4.7.6 Mehrfachbesiedelungen der perkutanen Stichinzisionsbiopsie OKM .....	42
4.7.7 Statistische Ergebnisse .....	43
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>45</b>
5.1 GRENZEN DIESER STUDIE .....	46
5.2 DEMOGRAPHIE .....	47
5.3 KEIMSPEKTRUM.....	47
5.4 VERGLEICH DER HISTOPATHOLOGIE.....	49
5.5 VERGLEICH DER MIKROBIOLOGIE .....	51
5.6 MULTIKEIME .....	53
5.7 SCHLUSSFOLGERUNG.....	55
5.8 ZUSAMMENFASSUNG .....	57
5.9 ABSTRACT .....	59
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>61</b>
<b>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>69</b>
<b>8. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>70</b>
<b>9. DANKSAGUNG .....</b>	<b>71</b>
<b>10. LEBENSLAUF .....</b>	<b>72</b>
<b>11. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>73</b>

## 1. Fragestellung dieser Arbeit

Bei einem klinischen Verdacht auf einen periprothetischen Infekt einer Hüft-Total-Endoprothese (Hüft-TEP) ist es geboten, präoperativ eine mikrobiologische (MIBI) und histopathologische (HISTO) Diagnostik zur Keimbestimmung mit Antibiotogramm zu erzwingen.

Einfache Gelenkpunktionen besitzen sehr variable Sensitivitäten, die in der Literatur mit einer sehr großen Spannweite von etwa 60% - 99% angegeben werden. Durch die Kultivierung einer Gewebeprobe kann die Sensitivität aber noch gesteigert werden.

Bei einem negativen Punktionsergebnis und klinischem Verdacht auf einen Infekt muss daher ein anderer Weg gefunden werden, um die präoperative Keimsituation darzustellen. Dies geschieht dann mittels mehrerer bioptischer Probenentnahmen, die zur histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden. Es existieren verschiedene konkurrierende Biopsietechniken, deren prädiktiver diagnostischer Wert bisher nicht untersucht wurde.

Ziel dieser Studie ist ein Vergleich zwischen der offenen Inzisionsbiopsie und der Stichinzisionstechnik ohne Sicht hinsichtlich der Frage, ob eine Überlegenheit eines dieser Verfahren bezüglich der Prognose der mikrobiologischen und histopathologischen Befunde existiert. Anhand der Ergebnisse, die im Rahmen der Revisionsoperation erhoben werden, lassen sich die Ergebnisse statistisch miteinander vergleichen.

Konkret soll die Frage nach der Sensitivität und Spezifität der mikrobiologischen Diagnose eines periprothetischen Infekts im Vergleich von zwei Biopsietechniken beantwortet werden. Da dies noch nicht untersucht wurde, gibt es keine Literatur darüber, ob eine Technik Vorteile gegenüber der anderen hat.

Ebenfalls soll die Frage beantwortet werden, wie sich die Sensitivität für die histopathologische Diagnose eines periprothetischen Infekts im Vergleich der zwei Biopsie Techniken verhält. Auch hier gibt es keine aktuelle Literatur, die darauf eine Antwort liefert.

Diese Arbeit soll diese Lücke schließen.

## 2. Einleitung

### 2.1 Historie der Hüftendoprothetik

Die Erfolgsgeschichte der modernen Hüftendoprothesen beginnt am Ende des 19. Jahrhunderts, mit der Idee des Gelenkersatzes mittels Fremdmaterialien von Prof. Dr. Themistokles Gluck an der Charité Berlin. Er beschreibt erstmalig den Ersatz eines humanen Gelenkes mit Hilfe von, aus Elfenbein gefertigten, Prothesenteilen (Gluck, 1890). Ebenfalls beschäftigte er sich schon damals mit der Fragestellung der Verankerung der Prothesen im menschlichen Knochen und experimentierte mit den verschiedensten Materialien (Wessinghage, 1991). Somit war der Grundstein der modernen Endoprothetik gelegt.

Den nächsten wichtigen Schritt in der Entwicklung machte Philip Wiles, indem er 1938 die erste Totalendoprothese einsetzte, bei der er auch die acetabuläre Komponente mit einbezog und alles zementfrei fixierte. Er setzte zur Rotationsstabilität der metallischen Pfanne Schrauben ein und fixierte den femoralen Teil mittels eines Bolzens im Schenkelhals (Wiles, 1958).

In den 1940er Jahren entwickelten die Brüder Jean und Robert Judet eine Methode, die sie "Resection-Reconstruction" nannten. Dabei wurde der pathologisch veränderte Femurkopf excidiert und durch einen künstlichen Kopf aus Polymethylmethacrylat ersetzt, welcher im Schenkelhals fixiert wurde (Judet & Judet, 1950).

Einer der vielleicht entscheidendsten Schritte kam in den 1950er Jahren von Dr. Austin T. Moore.

Er entwickelte eine Prothese aus Vitallium, die er mit verschiedenen Kopfgrößen verbaute, um die Auflagefläche des Prothesenkopfes mit dem originalen Acetabulum zu maximieren, um so einen möglichst geringen Abrieb zu generieren. Die Pfanne wurde bei dieser Prothese nicht ersetzt. Es war die erste Prothese, die mit einem gefenstertem Schaftanteil in dem proximalen Femuranteil verankert wurde (Moore, 1952). Das Design der Moore-Prothese lässt sich bis zu den heutigen, modernen Modellen verfolgen.

Ebenfalls in den 1950er Jahren entwickelten McKee und Farrar die McKee-Farrar Prothese (McKee, 1970; McKee & Watson-Farrar, 1966).

Anfangs bestand sie aus einem rostfreien Stahl, der aber bald durch Chrom-Kobalt abgelöst wurde. Sie ersetzen sowohl die acetabuläre Komponente als auch die Femorale. Dabei wurde die Pfanne mit Schrauben fixiert und die Kopfkompone, in Anlehnung an die Moore Prothese, mittels Schaft im proximalen Femur verankert. Die Erfolgsrate lag hier schon bei rund 90%. Ebenfalls beschrieb McKee die 4 Grundpfeiler

der Endoprothetik in Form von Material der Prothese, Design, Operationstechnik und Verankerungstechnik im Knochen (McKee, 1970; McKee & Watson-Farrar, 1966).

All diese Entwicklungen und Ideen von Hüftendoprothesen haben ein gemeinsames Problem. Sie konnten neben den anfänglich hohen Infektionsraten vor allem dem größten Problem der Endoprothetik nicht gerecht werden, der Prothesenlockerung (Charnley, 1960a; Mulroy & Harris, 1990).

John Charnley widmete sich den zwei, zur damaligen Zeit, größten Problemen der Endoprothetik. Zum einen die Lockerung der Prothesen und zum anderen dem Abrieb der Gleitpaarung. Mit Hilfe von Tierexperimenten entwickelte er sein "low-friction-concept", das die Minimierung des Abriebs der Gleitpaarung im Gelenk beschreibt. Charnley erhoffte sich dadurch eine bessere Standzeit seiner Prothese (Charnley, 1960b) und entwickelte 1961 die erste Pfanne aus Polyethylen und paarte sie mit einem Metallkopf um den Abrieb zu minimieren (Charnley, 1961). Außerdem beschrieb er, dass die Schäfte der Prothesen nie zu 100% passgenau sind und sich deshalb Punkte mit Belastungsspitzen ergeben würden, die die Prothese auslockern. Auf Grund dessen setzte er als Kraftverteiler Acrylzement ein um den Prothesenschaft im Femur zu fixieren (Charnley, 1964; Semlitsch & Willert, 1995).

Das Prinzip des zementierten Schaftes mit Metallkopf und Polyethylenpfanne wird bis heute, in ähnlicher Form, genutzt (Fischer et al., 2000).

In den 1970er und 1980er Jahren gab es noch 2 weitere Entwicklungsschritte der Endoprothetik. Es wurde nach alternativen Gleitpaarungen zur Polyethylen-Metall-Paarung von Charnley gesucht und nach einer Möglichkeit die Prothesenverankerung doch zementfrei gestalten zu können (Semlitsch & Willert, 1995).

1969 führte Boutin die Keramik als Teil der Gleitpaarung in die Endoprothetik ein (Bizot et al., 2000). Die zementfrei verankerten Prothesen wurden unter anderem von Zweymüller entwickelt und anfänglich noch teilzementiert dann nach und nach zementfrei eingebracht (Zweymüller et al., 1977).

Diese Prinzipien wurden sukzessive weiterentwickelt und begründeten somit die moderne Endoprothetik (Learmonth et al., 2007).

## 2.2 Die periprothetische Infektion

In unserer heutigen gesellschaftspolitischen Lage befinden wir uns in einer Situation, in der die Bevölkerung immer älter wird (Merx et al., 2007).

Dies hat zur logischen Konsequenz, dass auch die Endoprothesenimplantationen, auf Grund von altersbedingten Verschleißerscheinungen, in den nächsten Jahren deutlich ansteigen werden (Cramer et al., 2001).

Der endoprothetische Ersatz des Hüftgelenkes ist in unserer heutigen Zeit, mit einer Patientenzufriedenheit von ca. 95%, sicherlich eine der erfolgreichsten und routiniertesten Operationen des orthopädisch-chirurgischen Fachgebietes in Deutschland (Bozic & Rubash, 2004; Montin et al., 2008; Vissers et al., 2011).

Da von der Implantation eines neuen Hüftgelenkes auch immer mehr Patienten unter 60 Jahre betroffen sind, ist auch die finanzielle und arbeitstechnische Situation dieser Patienten zu berücksichtigen. Neunzig Prozent der Patienten im arbeitsfähigen Alter, die zuvor auch gearbeitet haben, konnten nach der Implantation wieder ihrer gewohnten Tätigkeit, Arbeit und Alltagsaktivität nachgehen (Nunley et al., 2011).

Dazu kommt, dass die 30 Tage Mortalität einer Hüftendoprothese gerade einmal bei 0,3 % liegt und somit natürlich auch gerade die jüngeren Patienten davon profitieren (Berstock et al., 2014).

Nach dem Endoprothesen-Register Deutschland 2015, haben wir 74.618 Erstimplantationen einer Hüftgelenkendoprothese und 8.032 Wechseloperationen in Deutschland zu verzeichnen (Grimberg et al., 2016). Die Gesamtzahl der Erstimplantationen einer Hüftprothese lag allerdings etwa doppelt so hoch, da die Erfassungsquote im Deutschen Endoprothesenregister zu diesem Zeitpunkt noch nicht sehr hoch war (Jansson et al., 2016).

Indikationen für eine Wechseloperation können z.B. Lockerungen, Luxationen, periprothetische Infekte und Frakturen sein. Viele dieser Komplikationen können auftreten und das Wechseln der Prothese notwendig machen.

Von den Wechseloperationen entfallen laut Endoprothesen-Register Deutschland 2015 15,6 % auf einen periprothetischen Infekt.

Somit steht der Periprothetische Infekt (PPI) an zweiter Stelle, nach der aseptischen Lockerung und vor der Luxation als Grund für eine Wechseloperation (Grimberg et al., 2016).

Durch diese Entwicklung wird die Bedeutung der endoprothetischen Revisionschirurgie und natürlich der septischen Revisionschirurgie immer wichtiger (Cramer et al., 2001).

Die Revisionsrate innerhalb der ersten 5 Jahre nach einer primären Prothesenimplantation liegt bei 6,5% (Labek et al., 2011).



Das Risiko für einen periprothetischen Infekt bei einer einliegenden primär implantierten Hüft-Total-Endoprothese liegt laut Literatur bei zirka 1-2 % innerhalb der ersten 2 Jahre (Ong et al., 2009) und bei einer Revisionsprothese sogar bei 3 - 5 % innerhalb von 5 Jahren nach Implantation (Urquhart et al., 2010).

Nicht zu vernachlässigen ist auch die Kostensituation, da die Behandlung eines PPI etwa doppelt so teuer ist, wie die einer aseptischen Revision (Vanhegan et al., 2012).

Eines der größten Probleme bei dem Krankheitsbild des PPI ist jedoch, dass es bislang kein diagnostisches Vorgehen gibt und keinen Test, der eine zufriedenstellende Spezifität und somit Sicherheit über die wirkliche Infektsituation des Patienten geben kann (Bozic et al., 2009; Matthews et al., 2009; Parvizi et al., 2011).

## 2.2.1 Definition

Es existieren aktuell 2 Definitionen eines PPI, die beide Ihre Anwendung in der Klinik finden. Eine Definition ist nach (Zimmerli et al., 2004) .

Zimmerli definiert einen PPI anhand des Vorliegens von einer der folgenden Kriterien:

Tabelle 1: Definition einer PPI nach Zimmerli et al. 2004

Zimmerli - Klassifikation	Kriterien
1.	Eine mit der Prothese kommunizierende Fistel
2.	Ein histopathologischer Nachweis einer Entzündung in periprothetischen Gewebeprobe
3.	Eiter im Gelenk
4.	Mindestens zwei Gewebe - oder Punktionsproben mit demselben Keim, oder ein Keim in einer intraoperativen Probe kombiniert mit dem gleichen Keim aus einer präoperativen Punktion

Diese Definition gibt einen diagnostischen Verdacht auf einen PPI wieder und erhebt keinen Anspruch auf eine diagnostische Genauigkeit (Zimmerli et al., 2004).

Eine weitere Definition ist von der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) im Jahre 2011 veröffentlicht worden.

Diese Definition gibt einen hochgradigen Verdacht auf eine PPI wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

Tabelle 2: Definition einer PPI nach den Vorgaben der MSIS von 2011

<b>Musculoskeletal Infection Society - Klassifikation</b>	<b>Kriterien</b>
1.	Eine mit der Prothese kommunizierende Fistel
1.	Mindestens zwei Gewebe - oder Punktionsproben mit demselben Keim
1. Wenn 4 von den 6 folgenden Kriterien erfüllt sind	1. Erhöhte BSG und erhöhtes CRP
	2. Erhöhte Leukozyten in der Synovia
	3. Erhöhter Prozentsatz synovialer Granulozyten
	4. Eiter im Gelenk
	5. Keim in einer MIBI - Kultur von Gewebe - oder Punktionsproben
	6. Mehr als 5 neutrophile Granulozyten (NG's) pro high-power-field in einer histopathologischen Probe bei 400-facher Vergrößerung

Auch diese Definition erhebt keinen Anspruch auf eine diagnostische Genauigkeit. Es wird sogar von den Autoren auf etwaige Abweichungen der Definition und der Klinik hingewiesen (Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection, 2011).

Die Klassifikation der MSIS wurde 2014 noch einmal überarbeitet und angepasst. Nun gibt es sogenannte Major - Kriterien, die bei alleinigem Vorliegen schon eine PPI definieren und Minor - Kriterien bei denen 3 von 5 vorliegen müssen um eine PPI zu definieren (Parvizi et al., 2014).

Diese Kriterien sind:

Tabelle 3: angepasste Definition einer PPI von 2014 nach den Vorgaben der MSIS von 2011

<b>angepasste Musculoskeletal Infection Society - Klassifikation</b>	<b>Kriterien</b>
Major - Kriterien	1. Mindestens zwei periprothetische Kulturen mit demselben typischen Keim
	2. Eine mit der Prothese kommunizierende Fistel
Minor – Kriterien (3 von 5)	1. Erhöhtes Serum CRP und BSG
	2. Erhöhte Leukozyten in der Synovia oder ein ++ Ergebnis auf Leukozyten - Esterase Teststreifen
	3. Erhöhter Prozentsatz synovialer Granulozyten
	4. Positive Histopathologie von periprothetischem Gewebe
	5. Eine positive Kultur

Auffällig ist hier, dass alle Autoren selbst nur eine eingeschränkte Aussagekraft der entsprechenden Klassifikation angeben. Ebenfalls fallen einige Kriterien der Klassifikationen weg, falls es nicht möglich ist eine Punktion durchzuführen.

Diese Klassifikationen sollen somit als Anhaltspunkt und Verdachtsmoment für eine PPI dienen und keine hundertprozentige diagnostische Aussagekraft haben. Auch das klinische Bild der Patienten ist durchaus entscheidend für die Planung weiterer Schritte (Parvizi et al., 2014; Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection, 2011; Zimmerli et al., 2004).

## 2.2.2 Pathophysiologie & Risikofaktoren

Die ersten Erkenntnisse auf dem Gebiet der periprothetischen Infektionen kamen schon 1978 auf, als John William Costerton aus Kanada erkannte, dass es bei Infekten von Fremdkörpern zu der Bildung eines Biofilms gekommen war (Costerton et al., 1978; Costerton et al., 1999).

In der heutigen Zeit müssen wir zwei Wege der Infektion gegenüberstellen, die auch eine zeitliche Komponente trennt.

Auf der einen Seite gibt es den exogenen Infektionsweg und auf der anderen Seite den hämatogenen Infektionsweg (Harrasser et al., 2011a; Zimmerli et al., 2004).

Der exogene Infektionsweg wird allgemein als eine intraoperative Kontamination der Prothese angenommen (Gillespie, 1990). Hierbei treten die Symptome der Infektion in der Regel innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Implantation auf (Harrasser et al., 2011a).

Der hämatogene Infektionsweg tritt meist nach den ersten zwei Jahren der Implantation auf und ist auf einen Infektfokus im Körper zurückzuführen. Hier lassen sich beispielsweise Infektionen nach Zahnbehandlungen, Darmoperationen oder Zystididen nennen (Harrasser et al., 2011a; Wodtke & Lohr, 2008).

Ist eine Prothese durch den exogenen oder hämatogenen Weg infiziert kommt es zu einer Kolonisation der Prothese. Dabei gibt es einen Wechsel von der planktonischen Form der Bakterien in die sessile Form, mit der die Bakterien befähigt sind, einen Biofilm zu bilden (Frommelt, 2009).

Diese Art der Infektion kann schon von ganz wenigen Bakterien ausgehen (Zimmerli et al., 1982).

Innerhalb des Biofilms ist es den Bakterien möglich, sich über die Prothesenoberfläche auszubreiten und somit einen größeren Infekt zu schaffen. Dieser Vorgang kann sich über Jahre unbemerkt hinziehen (Frommelt, 2009).

Sobald es zu einer partiellen Freisetzung der wieder planktonischen Bakterien aus dem Biofilm kommt, treten auch klinische Symptome auf und es lässt sich ein Infekt im Gelenk nachweisen (Frommelt, 2009; Wodtke & Lohr, 2008).

Das Auftreten einer PPI und der damit verbundenen Klinik und Folgen kann durch einige Umstände begünstigt werden. Diese Umstände gelten als Risikofaktoren für das Auftreten einer PPI und müssen in 3 verschiedene Sparten eingeteilt werden. Diese sind systemische Patientenfaktoren, lokale Patientenfaktoren und Faktoren die mit der Operation zusammenhängen (Matthews et al., 2009).

Zu den Risikofaktoren der systemischen Patientenfaktoren zählen ein erhöhtes Alter der Patienten, ein vorhandener Diabetes mellitus, eine Steroidtherapie, eine vorliegende

maligne Tumorerkrankung, massive Adipositas mit einem BMI von über 40 und die rheumatoide Arthritis (Bozic et al., 2012; Bozic et al., 2014; Jansen et al., 2012).

Von den systemischen Risikofaktoren müssen die lokalen Risikofaktoren des Patienten differenziert werden. Diese beinhalten einen bereits durchgeführten Revisionseingriff, eine Prothesenimplantation zur Versorgung einer Fraktur, perioperative Wundkomplikationen, eine prolongiert einliegende Drainage und die Lokalisation an sich. Denn eine Knieprothese ist per se gefährdeter als eine Hüftprothese (Harrasser & Harnoss, 2012; Matthews et al., 2009).

Davon abzugrenzen sind die Risikofaktoren, die nicht durch den Patienten bedingt sind und als operative Risikofaktoren klassifiziert werden. Dazu zählt eine Operationszeit von über 2,5 Stunden, eine kontaminierte Wunde, eine Notwendigkeit zur Transfusion von Fremdblut sowie das Ausbleiben einer systemischen Antibiotikaphylaxe und der Verzicht auf einen Antibiotika augmentierten Knochenzement (Harrasser & Harnoss, 2012; Matthews et al., 2009).

Die Risikofaktoren, die beeinflussbar sind, sollten vor einer elektiven Operation ausgeschaltet werden. Ist dies nicht möglich, sollten sie aber zumindest verbessert werden, so dass es für den Patienten ein besseres Outcome gibt und das Risiko für postoperative Komplikationen gesenkt wird.

Vor der Operation aufgetretene Infektionen sollten zuerst behandelt werden und als geheilt gelten, bevor es zur Operation kommt. Dies gilt auch dann, wenn der Infektfokus nicht im Operationsgebiet liegt (Harrasser & Harnoss, 2012).

### **2.2.3 Symptomatik & Einteilung**

Das Auftreten eines PPI kann sich in sehr vielen verschiedenen Varianten darstellen und ist nicht immer eindeutig. Die klinischen Symptome richten sich zum einen nach der Virulenz des Keims und zum anderen nach der Art der Infektion. Hier wird zwischen einem Früh-Infekt, einem verzögerten Infekt und einem Spät-Infekt unterschieden, die jeweils auch ein anderes klinisches Beschwerdebild ergeben (Laffer & Ruef, 2006; Perka & Haas, 2011).

Ein Früh-Infekt entsteht in den ersten 3 Monaten nach der Implantation einer Prothese und ist oftmals mit den klassischen Entzündungszeichen gekennzeichnet. Eine Rötung, Schwellung, Überwärmung, akut einsetzender Gelenkschmerz und eine Funktionseinschränkung zählen dazu. Eine Fistel kann dabei auch vorhanden sein und gilt in diesem Kontext als sicheres Zeichen einer PPI. Oftmals besteht auch ein Gelenkerguss (Ludemann et al., 2015).

Von dem Früh-Infekt muss man den verzögerten-Infekt abgrenzen. Dieser Infekt entsteht zwischen 3 Monaten und 24 Monaten nach der Implantation der Prothese und stellt sich meist durch chronische Gelenkschmerzen und eine frühe Lockerung der Prothese dar. Problematisch bei diesem Infekt-Typ ist, dass oftmals keine klinischen oder infekttypischen Symptome außer dem Schmerz zu ermitteln sind und es dadurch sehr schwierig ist den Infekt von einer aseptischen Lockerung zu unterscheiden (Laffer & Ruef, 2006; Ludemann et al., 2015; Trampuz & Zimmerli, 2005).

Der Infektweg bei der frühen Infektion und der verspäteten Infektion sind meist exogener Natur, also durch eine Kontamination der Prothese während der Operation eingebracht. Der Spät-Infekt tritt mehr als 24 Monate nach der Prothesenimplantation auf und ist in der Regel hämatogener Natur (Giulieri et al., 2004; Laffer & Ruef, 2006; Laffer et al., 2006).

Dieser Infekttyp wird über einen Infektfokus im Körper ausgelöst, der oftmals im Dentalbereich zu finden ist. Auch Entzündungen nach operativen Eingriffen am Gastrointestinaltrakt können als Auslöser dienen (Wodtke & Lohr, 2008).

## **2.2.4 Diagnostik**

Die Diagnose einer PPI ist sehr komplex und nicht einfach zu stellen auf Grund der vielen Erscheinungsformen. Der Tatsache, dass es keine sichere Methode zur Identifizierung einer PPI gibt, ist geschuldet, dass man sich einer Reihe von Tests bedienen muss. Die serologischen Tests beschränken sich zumeist auf die Bestimmung des C-reaktiven-Proteins, die Blutsenkungsgeschwindigkeit und die Leukozytenzahl. Leider sind diese Tests nur wenig sensitiv und spezifisch (Pfitzner et al., 2008; Winkler et al., 2014).

Die Standarddiagnostik bei Verdacht auf eine PPI ist sicherlich seit Jahren die Punktion des betroffenen Gelenkes. Das gewonnene Punktat wird mikrobiologisch untersucht um eventuelle Keime festzustellen (Winkler et al., 2014).

Leider lassen sich bei dieser Untersuchungsmethode nur die Bakterien nachweisen, die sich außerhalb des Biofilms befinden und gerade bei den verspäteten Infekten ist es oftmals schwierig überhaupt ein Aspirat zu gewinnen (Steinbrück et al., 2012).

Eine weitere Methode zur Untersuchung des Punktats ist die zytologische Auswertung. Hierbei werden die Leukozyten und der Anteil der neutrophilen Granulozyten bestimmt. Grenzwerte für die Leukozyten liegen bei 4200 Leukozyten/ $\mu$ l und 80% neutrophile Granulozyten (Arnold & Meurer, 2013; Winkler et al., 2014).

Aber auch diese Methode hat eine sehr ambivalent beschriebene Sensitivität und Spezifität in der Literatur. Es wird eine Sensitivität von 60% - 86% und eine Spezifität

von 50% - 95% angegeben (Ali et al., 2006; Fink et al., 2013; Muller et al., 2008; Spangehl et al., 1999).

Sollte bei der Aspiration kein sicheres Ergebnis herauskommen, ist die Gewinnung von bioptischen Proben vor der eigentlichen Operation unumgänglich und gilt als Goldstandard bei dieser Konstellation. Diese Proben werden mikrobiologisch und histologisch ausgewertet (Arnold & Meurer, 2013; Steinbrück et al., 2012).

Auch hierbei ist der sichere Keimnachweis das erhoffte und benötigte Ziel zur Behandlung der PPI (Steinbrück et al., 2012; Wodtke & Lohr, 2008).

Aber auch diese Variante des Keimnachweises hat sehr differierende Angaben von der Sensitivität und Spezifität in der Literatur. Diese reichen von einer Sensitivität von 80% - 88% zu einer Spezifität von 98% - 100% (Corona et al., 2012; Fink et al., 2013).

Auch die aus der Biopsie gewonnene Histopathologie ist mit 42% - 94% Sensitivität und 87% - 98% Spezifität sehr unterschiedlich (Bori et al., 2011; Fink et al., 2013; Lonner et al., 1996; Miyamae et al., 2013; Morawietz et al., 2009; Muller et al., 2008).

In der Operation selbst werden auch Proben für die mikrobiologische und die histopathologische Auswertung gewonnen und bewertet. Diese werden dann zur Bestätigung oder Umstellung der jeweiligen antibiotischen Therapie herangezogen, denn die antibiotische Therapie richtet sich nach dem Erregerprofil, welches die mikrobiologische Untersuchung ergeben hat (Steinbrück et al., 2012; Winkler et al., 2014; Wodtke & Lohr, 2008).

Es sind mittlerweile auch Biomarker verfügbar, die einen sehr guten Erfolg und eine gute Sensitivität und Spezifität versprechen. Diese Biomarker sind z.B. das D-Laktat, welches aus dem gewonnenen Gelenkpunktat bestimmt wird. Dieser Marker ist noch nicht flächendeckend integriert, gewinnt aber immer mehr an Bedeutung (Karbysheva et al., 2020).

Das sind Methoden, die ohne eine Operation bestimmbar sind. Zusätzlich kann bei Wechseloperation die Prothese, oder Teile davon, in ein Ultraschallbad zur Aufbrechung des Biofilms gelegt werden und dann können die daraus resultierenden Keime angezüchtet werden, damit der Erreger genau identifiziert werden kann. Diese Methode nennt sich Sonikation (Pohlig et al., 2017).

## 2.2.5 Therapie

Das komplexe Krankheitsbild der PPI bedarf auch einer komplexen Therapie. Die Therapie muss immer individuell auf jeden Patienten abgestimmt sein. Die Symptomatik, die durch die aus dem Biofilm austretenden Bakterien ausgelöst wird, lässt sich zwar antibiotisch behandeln, hat aber in der Regel keinen Effekt auf den Biofilm, so dass die Infektion nur kurzfristig beruhigt werden kann und es zu einem späteren Zeitpunkt erneut zu einer Bakteriämie im Gelenk kommen kann. Somit ist eine alleinige antibiotische Therapie einer PPI nicht suffizient. Das bedeutet, dass in der Regel zur Eradikation der PPI auch eine chirurgische Therapie eingeleitet werden muss (Frommelt, 2009; Wodtke & Lohr, 2008).

Hierbei existieren mehrere Möglichkeiten der chirurgischen Intervention. Ein einzeitiger oder zweizeitiger Wechsel der Prothese ist hierbei die am weitesten verbreitetste Methode. Auch eine definitive Explantation der Prothese oder eine Amputation müssen in Abhängigkeit der Befunde und Anamnese des Patienten diskutiert werden. Ebenfalls steht noch ein Gelenkdébridement mit einer Implantatretention zur Wahl. Allen Methoden gemein ist, dass in jedem Fall eine auf den Keim abgestimmte antibiotische Therapie bis zur definitiven Ausheilung des Infektes erfolgen muss (Harrasser et al., 2011b; Tande & Patel, 2014; Trampuz & Zimmerli, 2005; Zimmerli, 2015).



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Methodik der Datenerhebung**

Die Daten für die Biopsie mittels perkutaner Stichinzision wurden in der Orthopädischen Klinik Markgröningen unter der Leitung von Prof. Dr. med. Bernd Fink akquiriert und für die offene Biopsietechnik aus dem Klinikum Bad Bramstedt unter der Leitung von Prof. Dr. med. Wolfgang Rüther gewonnen.

Die retrospektive Datenakquise für die perkutane Stichinzision erfolgte über den Zeitraum vom 01.01.2013 - 30.06.2017 und für die offene Biopsie vom 01.01.2013 – 31.12.2017.

In dieser Zeit wurden die Patienten im Klinikum Bad Bramstedt konsequent mit der offenen Biopsietechnik und in der Orthopädischen Klinik Markgröningen konsequent mit der perkutanen Stichinzisionsbiopsie behandelt.

Die Erhebung beider Datensätze erfolgte jeweils vor Ort in der entsprechenden Klinik. In beiden Kliniken wurde das Krankenhausinformationssystem ORBIS (Agfa Healthcare, Bonn, Deutschland) verwendet. In diesem System wurden die Patienten in der Zeit vom 01.01.2013 bis 31.12.2017 anhand einer codierten Hauptdiagnose in Verbindung mit mindestens einer OPS - Codierung ausgewählt, welche in Abb. 1 und Tab. 4 erläutert sind.

Die unterschiedlichen OPS - Codes erklären sich aus den unterschiedlichen Vorgehensweisen der Kliniken.

Alle entsprechenden Dokumente wie Operationsberichte, Anamnesebögen, mikrobiologische und histopathologische Befunde waren im System hinterlegt.

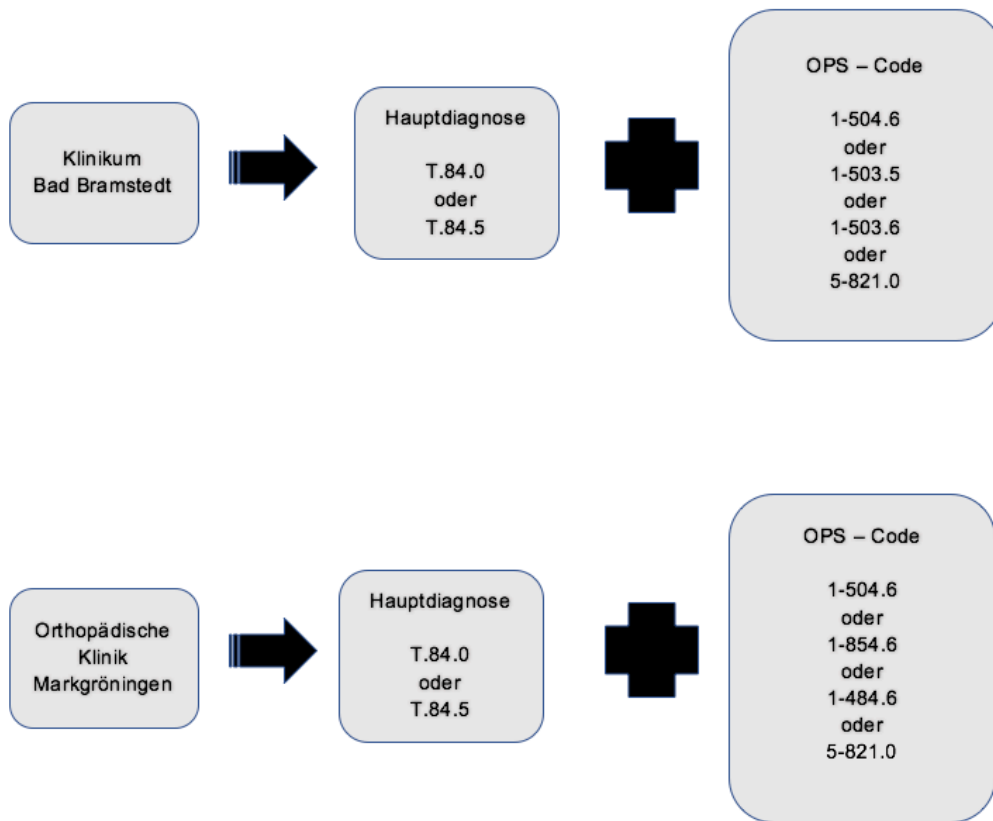


Abbildung 1: Algorithmus zur Datenerhebung anhand von Diagnose und OPS - Code

Tabelle 4: Erläuterungen zu Diagnose und OPS - Code

<b>Merkmal</b>	<b>Code</b>	<b>Erläuterung</b>
Hauptdiagnosen:	T84.0	Mechanische Komplikation durch eine Gelenkprothese
	T84.5	Infektion und entzündliche Reaktion durch eine Gelenkprothese
OPS - Codes:	1-484.6	Perkutane Biopsie an Gelenken und Schleimbeuteln mit Steuerung durch bildgebende Verfahren, Hüftgelenk
	1-503.5	Biopsie an Knochen durch Inzision, Becken
	1-503.6	Biopsie an Knochen durch Inzision, Femur und Patella
	1-504.6	Biopsie an Gelenken und Schleimbeuteln durch Inzision, Hüftgelenk
	1-854.6	Diagnostische perkutane Punktion eines Gelenkes oder Schleimbeutels, Hüftgelenk
	5-821.0	Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Hüftgelenk

## **3.2 Patientenkollektiv**

Es wurde eine vergleichende, retrospektive Studie erstellt, die 2 Patientenkollektive miteinander vergleicht.

Beide zu vergleichenden Studienpopulationen wurden konsequent mit nur einer Biopsietechnik behandelt.

32 Patienten aus dem Klinikum Bad Bramstedt wurden mit der offenen Biopsietechnik behandelt und 132 Patienten aus der Orthopädischen Klinik Markgröningen wurden mit der perkutanen Stichinzisionsbiopsie behandelt. Die Diskrepanz der Fälle erklärt sich aus der Tatsache, dass in der Orthopädischen Klinik Markgröningen bei allen Prothesenrevisionen der Untersuchungsalgorithmus angewendet wurde und in dem Klinikum Bad Bramstedt nur in Fällen, bei denen trotz eines negativen Kulturergebnisses aus der Synovia (Punktionsergebnis) ein klinisch, radiologisch oder laborchemischer Verdacht auf einen Periprothetischen Infekt bestand.

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

In das Patientenkollektiv konnten alle Patienten eingeschlossen werden, die im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 30.06.2017 im Klinikum Bad Bramstedt eine offene Biopsieentnahme oder in der Orthopädischen Klinik Markgröningen eine perkutane Stichinzisionsbiopsie zur Diagnosesicherung bei einem Verdacht auf einen periprothetischen Infekt einer Hüft-Total-Endoprothese erhalten haben. Ebenfalls mussten die Patienten für den Einschluss in die Studie auch eine Revision im entsprechenden Klinikum erhalten haben, in der Proben genommen wurden und die Prothese oder Teile der Prothese explantiert oder gewechselt wurden. Dabei wurden sowohl primär implantierte als auch schon gewechselte TEP's eingeschlossen. Ein weiteres Kriterium stellt die strikte Abwesenheit einer antibiotischen Behandlung von mindestens 4 Wochen vor der Biopsieentnahme dar.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die zwischen der Biopsie und der Revision eine weitere Operation oder invasive Eingriffe im Bereich der betroffenen Hüfte hatten.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen keine Revisionsoperation erfolgte.

### **3.3 Indikation**

Eine Indikation für eine biotische Probenentnahme war dann gegeben, wenn bei einer Punktion des betroffenen Hüftgelenkes kein mikrobiologischer Keimnachweis erfolgen konnte oder die Punktion nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, aber klinische oder laborchemische Hinweise auf einen periprothetischen Infekt besteht (Muhlhofer H.M, 2015).

### **3.4 Zugangswege**

#### **3.4.1 Offene Biopsie KBB**

Die Biopsie erfolgt in Seitenlagerung auf der kontralateralen Seite des Patienten. Darauf folgt mehrfaches steriles abwaschen und abdecken des OP - Gebietes. Es erfolgt ein Team Time-Out zur Bestätigung der Patientenidentität und OP-Prozedur.

Die Haut wird unter Exzision der alten OP – Narbe über einen posterioren Zugang eröffnet. Nun erfolgt eine sukzessive Präparation durch das subkutane Fettgewebe bis auf die Fascia lata.

Diese wird in Projektion des Hautschnittes gespalten. Der darunterliegende Muskulus gluteus maximus wird stumpf gespalten. Darunter kommt die dorsale Gelenkkapsel zum Vorschein. Diese wird punktiert und das gewonnene Gelenkpunktat zur mikrobiologischen Untersuchung versendet.

Sollte die Aspiration initial nicht erfolgreich sein, kann unter Mobilisation der betroffenen Extremität eine Verbesserung der Aspiration erreicht werden.

Nun erfolgt die scharfe Eröffnung der Gelenkkapsel und die Entnahme von mehreren Gewebeproben von multiplen Lokalisationen des Gelenkes (Pfannenareal, Schafteingang, etc) für die mikrobiologische und histopathologische Untersuchung. Die mikrobiologischen Proben werden sofort in eine Flüssigkultur eingebracht und an das entsprechende Labor übersandt. Die histologische Probe wird in ein Gefäß mit 4-5%ig gepuffertes Formalin eingebracht und zum Labor versendet.

Anschließend erfolgt eine Gelenkspülung mittels Jet-Lavage und die Prüfung auf Blutstille. Eine intraartikuläre Redon-Drainage zum besseren Abfluss der Wundflüssigkeit wird eingelegt.

Danach wird die Wunde schichtweise vernäht und die Haut mit einer fortlaufenden, nicht-resorbierbaren Intrakutannaht verschlossen.

Abschließend erfolgten ein steriler Verband und eine elastische Wickelung des Beines.

### **3.4.2 Perkutane Stichinzisionsbiopsie OKM**

Die Biopsie erfolgt in Rückenlagerung des Patienten. Darauf folgt mehrfaches steriles abwaschen und abdecken des OP- Gebietes. Bei Bedarf wird die Leistengegend vorher rasiert.

Unter Bildwandlerkontrolle wird in Verlängerung der Spina iliaca anterior superior, in Höhe des Hüftgelenks, eine Punktion mittels zentralkanülierter Spinalnadel durchgeführt.

Nach Metallkontakt wird der Trokar zurückgezogen und die sterile Spritze aufgesetzt.

Für die mikrobiologische Untersuchung wird das Punktat in Blutkulturflaschen gefüllt. Diese Prozedur erfolgt unter sterilen Kautelen.

Sollte die Aspiration initial nicht erfolgreich sein, kann unter Mobilisation der betroffenen Extremität eine Verbesserung der Aspiration erreicht werden.

Danach erfolgt über den gleichen Zugang eine Längsinzision von ca. 1 - 2 cm.

Unter Durchleuchtungskontrolle wird stumpf vorgegangen und die Muskulatur mit der Schere bis zur Gelenkkapsel gespreizt. Optional kann hierfür auch ein Trokar verwendet werden.

Der Zugang wird nun vergrößert und die Gelenkkapsel mittels Raspatorium eröffnet. Dann wird mit der Biopsiezange bis in den Schenkelhalsbereich der Prothese vorgegangen.

Es werden unter Metallkontakt mehrere Proben aus dem unmittelbaren periprothetischen Gewebe für Histologie und mikrobiologische Untersuchungen gewonnen. Dies geschieht ebenfalls unter Bildwandlerkontrolle. Die mikrobiologischen Proben werden sofort in eine Flüssigkultur eingebracht und an das entsprechende Labor übersandt. Die histologische Probe wird in ein Gefäß mit 4-5%ig gepuffertes Formalin eingebracht und zum Labor versendet.

Nach erfolgreicher Biopsie wird das Instrumentarium zurückgezogen und der Wundverschluss erfolgt mit einer durchgreifenden Rückstichnaht. Es wird noch ein steriler leichter Druckverband und eine elastische Wickelung des Beines angelegt.

### 3.5 Materialgewinnung

Sowohl bei der offenen Biopsie als auch bei der perkutanen Stichinzisionsbiopsie wurden intraoperativ die Gelenke punktiert und das Aspirat zur mikrobiologischen Beurteilung eingeschickt. Genauso verhielt es sich mit den gewonnenen Gewebeproben. Ein Unterschied besteht allerdings in der Anzahl der gewonnenen Gewebeproben. In der Orthopädischen Klinik Markgröningen (OKM) wurden routinemäßig entweder 5 oder 10 Gewebeproben genommen. Der Mittelwert der gewonnenen Proben liegt bei 5,91. Im Klinikum Bad Bramstedt (KBB) wurden zwischen 3 und 13 Proben in der Biopsie gewonnen. Der Mittelwert der gewonnenen Proben liegt bei 8,69 Proben.

In der Revisions-OP wurden im Klinikum Bad Bramstedt zwischen 1 und 13 Proben (Mittelwert = 7,87) und in der Orthopädischen Klinik Markgröningen zwischen 3 und 10 Proben (Mittelwert = 6,73) genommen.

Auf eine routinemäßige Punktion des Gelenkes in der Revisions-OP wurde in der Orthopädischen Klinik Markgröningen verzichtet.

Tabelle 5: Verteilung und Anzahl der gewonnenen Gewebeproben

<b>Probenverteilung</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>
Biospie KBB	-	2	5	1	2	-	4	3	3	1	8	3
Revision KBB	1	1	3	-	7	2	3	6	2	-	4	2
Biospie OKM	-	-	-	108	-	-	-	-	24	-	-	-
Revision OKM	-	1	2	77	1	5	2	4	40	-	-	-

### 3.6 Beurteilung

Ausgewertet wurden die mikrobiologischen und histopathologischen Ergebnisse der Gewebeproben, die mit der jeweils angewandten Biopsietechnik entnommen wurden. Sowohl die Biopsie als auch die Revision wurden als positiv gewertet, wenn in mindestens 2 mikrobiologischen Proben der gleiche Keim nachgewiesen werden konnte, mindestens 1 mikrobiologische Probe positiv war und es ein histopathologisches Korrelat gab und die histopathologische Befundung einen Infekt nachgewiesen hat.

Als wahrer Wert wurde das Ergebnis der mikrobiologischen und histopathologischen Befunde aus den Gewebeproben der jeweiligen Revisions-OP angenommen.

### 3.6.1 Mikrobiologische Beurteilung

Um die mikrobiologische Diagnostik nicht negativ zu beeinflussen, waren alle Patienten mindestens 4 Wochen vor der Biopsie ohne jegliche antibiotische Therapie.

Die gewonnenen Proben wurden innerhalb von 60 Minuten nach Entnahme in das mikrobiologische Labor verbracht und entsprechend angesetzt. Die Dauer der Bebrütung betrug für alle Proben mindestens 14 Tage.

Für die Bebrütung der Gelenkflüssigkeit, ob aus präoperativer oder intraoperativer Punktion, wurde eine Kulturflasche aus dem pädiatrischen Bereich verwendet, da diese eine geringere Füllmenge benötigt.

Als steril wurde eine Probe, sowohl Gewebe als auch Punktat, festgelegt, wenn nach 14-tägiger Bebrütung kein Keimwachstum erfolgt war.

Als Infekt-positiv wurde ein Fall bezeichnet, wenn der gleiche Keim in 2 unabhängigen Proben nachgewiesen werden konnte.

Eine einzelne positive mikrobiologische Probe, ohne histologisches Korrelat, wurde als Kontamination gewertet.

Die Auswertung im mikrobiologischen Labor erfolgte durch Standardprozeduren der Mikrobiologie (Fink et al., 2013).

### 3.6.2 Histopathologische Beurteilung

Die histologischen Proben des Klinikums Bad Bramstedt wurden anhand der Krenn-Konsensusklassifikation beurteilt (Morawietz & Krenn, 2014).

Dieser Score teilt die periprothetische Membran histologisch in 4 Typen ein.

Tabelle 6: Histologische Einteilung der periprothetischen Membran nach Krenn

Typ I:	Abriebinduziert
Typ II:	Infektiös
Typ III:	Mischtyp aus Typ I und Typ II
Typ IV:	Fibrös

Typ I: Materialabrieb wird durch die mechanische Belastung der Prothese hervorgerufen. Um diesen Typ zu diagnostizieren ist ein Anteil der Fläche bzw. des Gewebes mit Makrophagen und Partikeln von mindestens 20% festgelegt. Lymphozyten und Nekrosen können begleitend auftreten. Außerdem wird das Material der Abriebpartikel angegeben.

Typ II: Zentraler diagnostischer Punkt dieses Typs ist die Auszählung der neutrophilen Granulozyten (NG's) pro "High-Power-Field" (HPF) in 400-facher Vergrößerung in mindestens 10 HPF's. Als Grenzwert werden 23 NG's pro HPF, als beste Korrelation zur mikrobiologischen Diagnostik angegeben.

Typ III: Hier liegt ein Mischpräparat aus Typ I und Typ II vor. Es müssen beide diagnostischen Kriterien der eben genannten Typen erfüllt sein, um einen Mischtyp zu diagnostizieren.

Typ IV: Hierbei handelt es sich um einen Typ, der in der histologischen Betrachtung oft Narbengewebe aufweist. Vereinzelt können auch neutrophile Granulozyten oder Abriebpartikel gesehen werden. Dies kommt aber nicht in ausreichender Menge vor, um einen der beiden ersten Typen zu diagnostizieren.

Die histologischen Proben der Orthopädische Klinik Markgröningen wurden anhand der neutrophilen Granulozyten pro "High-Power-Field" (HPF) in 400-facher Vergrößerung ausgewertet. Als positiv wurde ein Befund gewertet, wenn 5 oder mehr neutrophile Granulozyten pro HPF in mindestens 10 HPF's gesehen wurden (Pandey et al., 1999).

### **3.7 Statistische Tests**

Alle Statistiken wurden mit Hilfe des Programms SPSS für MAC (Version 24.0) erstellt. Es wurden der t-Test bei unabhängigen Stichproben, der CHI<sup>2</sup> – Test, der exakte Test nach Fischer und Cohen's Kappa angewandt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Demographische Ergebnisse**

Für die demographische Beschreibung des Patientenkollektivs wurden Altersverteilung, Geschlechterverteilung, Verteilung der primär Hüft-TEPs und Standzeit der Prothese, Schmerzen in dem Gelenk, Lockerung und periprothetische Infekte in der Vorgeschichte erfasst und statistisch ausgewertet.



### 4.1.1 Altersverteilung

In dem Gesamtkollektiv liegt das mittlere Alter der Patienten bei 63,57 Jahren. Der jüngste Patient war 18 Jahre und der älteste Patient 88 Jahre alt. Hier gibt es eine Standardabweichung von 12,3 Jahren.

Im Patientenkollektiv der offenen Biopsie liegt ein mittleres Alter von 63,19 Jahren vor. Der jüngste Patient war hier 21 Jahre und der älteste Patient 83 Jahre alt. Die Standardabweichung liegt bei 14,46 Jahren.

Bei der perkutanen Stichinzisionsbiopsie liegt ein mittleres Alter von 65,13 Jahren vor. Hier war der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste Patient 88 Jahre alt. Die Standardabweichung liegt hier bei 11,78 Jahren.

Tabelle 7: Altersverteilung des Patientenkollektivs beider Kohorten

Altersverteilung	n	Minimum	Maximum	Durchschnitt	Standardabweichung
Gesamtkollektiv	162	18	88	63,57	12,33
KBB	32	21	83	65,13	14,46
OKM	130	18	88	63,19	11,78

### 4.1.2 Geschlechterverteilung

Im Gesamtkollektiv von 164 Patienten sind 92 Männer (56,1%) und 72 Frauen (43,9%) vertreten.

In der Gruppe der offenen Biopsie gibt es 20 Männer (62,5%) und 12 Frauen (37,5%).

In der Gruppe der perkutanen Stichinzisionsbiopsie haben wir eine Verteilung von 72 Männern (54,54%) zu 60 Frauen (45,46%).

Tabelle 8: Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs beider Kohorten

Geschlechterverteilung	n	Männer	Frauen
Gesamtkollektiv	164	92	72
KBB	32	20	12
OKM	132	72	60

## 4.2 Verteilung primärer Hüft-TEP's

Die Verteilung der primär implantierten Hüft-Total-Endoprothesen im Kollektiv wurden ebenfalls erfasst. Im Gesamtkollektiv von 164 Patienten hatten 79 Patienten (48,17%) eine primär implantierte Prothese und 85 Patienten (51,83%) eine bereits mindestens einmal gewechselte Prothese.

62 primäre Prothesen (46,96%) und 70 nicht primäre Prothesen (53,04%) im Kollektiv der Stichinzisionsbiopsie stehen 17 primären Prothesen (53,12%) und 15 nicht primären Prothesen (46,88%) im Kollektiv der offenen Biopsie gegenüber.

Tabelle 9: primär implantierte TEP's in beiden Patientenkollektiven

Primär TEP's	n	Ja	Nein
Gesamtkollektiv	164	79	85
KBB	32	17	15
OKM	132	62	70

## 4.3 Standzeiten

Als Standzeit wird die Zeit von der Implantation der Prothese bis zur Revisions-OP festgelegt. Aus dieser Statistik mussten 2 Fälle ausgeschlossen werden, da nicht mehr ermittelt werden konnte, wann die Prothese in diesen Fällen implantiert wurde.

Ebenfalls konnte die Statistik nur mit ganzen Jahren berechnet werden, da die exakten Daten der Implantation meist nicht mehr nachzuvollziehen waren.

Über das Gesamtkollektiv mit 162 Fällen wurde eine mittlere Standzeit von 5,99 Jahren ermittelt. Hierbei beträgt die geringste Standzeit 0 Jahre und die maximale Standzeit 27 Jahre. Die Standardabweichung beträgt hier 6,12 Jahre.

Im Kollektiv der perkutanen Stichinzision beträgt die mittlere Standzeit 6,39 Jahre, die geringste Standzeit 0 Jahre und die maximale Standzeit 27 Jahre. Die Standardabweichung beträgt hier 6,30 Jahre.

Im Kollektiv der offenen Biopsie beträgt die mittlere Standzeit 4,37 Jahre, die geringste Standzeit 0 Jahre und die maximale Standzeit 23 Jahre. Die Standardabweichung beträgt hier 5,06 Jahre.

Tabelle 10: Standzeiten der Prothesen in beiden Patientenkollektiven

Standzeiten	n	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gesamt	162	0	27	5,9938	6,12144
OKM	130	0	27	6,3923	6,30798
KBB	32	0	23	4,375	5,0657

## 4.4 Schmerzen

Alle Patienten aus beiden Kollektiven gaben konsequent an, Schmerzen in dem betroffenen Gelenk gehabt zu haben. In den meisten Fällen war dies auch der Anlass zur Vorstellung in einer der beiden Kliniken.

## 4.5 Lockerung

Die Lockerung wurde anhand der präoperativen radiologischen Befunde festgestellt. Die Befunde bezogen sich auf Röntgenaufnahmen des entsprechenden Gelenkes und auf CT - Aufnahmen, die in unklaren röntgenologischen Befunden angeordnet wurden. Im Gesamtkollektiv von 164 Fällen zeigte sich in 123 Fällen (75%) eine radiologisch nachweisbare Lockerung.

Im Kollektiv der offenen Biopsie lag in 24 Fällen (75%) und im Kollektiv der perkutanen Stichinzision in 99 Fällen (75%) eine radiologisch gesicherte Lockerung vor.

Tabelle 11: Lockerungen der Prothesen beider Patientenkollektive

Lockerung	n	Ja	Nein
Gesamt	164	123	41
OKM	132	99	33
KBB	32	24	8

## 4.6 Periprothetischer Infekt in der Vorgeschichte

Im Gesamtkollektiv von 164 Fällen zeigten sich in 40 Fällen (24,39%) periprothetische Infekte in der Vorgeschichte der Patienten. Dabei wurde nicht unterschieden, ob das aktuell betroffene oder ein anderes Gelenk in der Vorgeschichte infiziert war oder nicht, da die Lokalisation des in der Vorgeschichte infizierten Gelenkes nicht immer eruiert werden konnte und eine hämatogen gestreute Infektion des aktuellen Gelenkes auf Grund des PPI's in der Vorgeschichte nicht ausgeschlossen werden konnte. Alle vorangegangenen periprothetischen Infekte galten als erfolgreich behandelt und haben somit die Ergebnisse dieser Arbeit nicht beeinflussen.

Im Kollektiv der offenen Biopsie lag in 8 Fällen (25%) und im Kollektiv der perkutanen Stichinzision in 32 Fällen (24,24%) ein periprothetischer Infekt in der Vorgeschichte vor.

Tabelle 12: periprothetischer Infekt in der Vorgeschichte beider Patientenkollektive

<b>PPI in Anamnese</b>	<b>n</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
Gesamt	164	40	124
OKM	132	32	100
KBB	32	8	24

## 4.7 Mikrobiologische und histopathologische Ergebnisse

### 4.7.1 Offene Biopsie KBB

Die mikrobiologische Auswertung der Gewebeproben aus der offenen Biopsie ergab in 18 Fällen (56,25%) einen positiven Befund, der als periprothetischer Infekt gewertet wurde. Von den 18 positiven Fällen waren 13 Fälle (72,22%) mit einem Monokeim und 5 Fälle (27,78%) mit 2 Keimen infiziert.

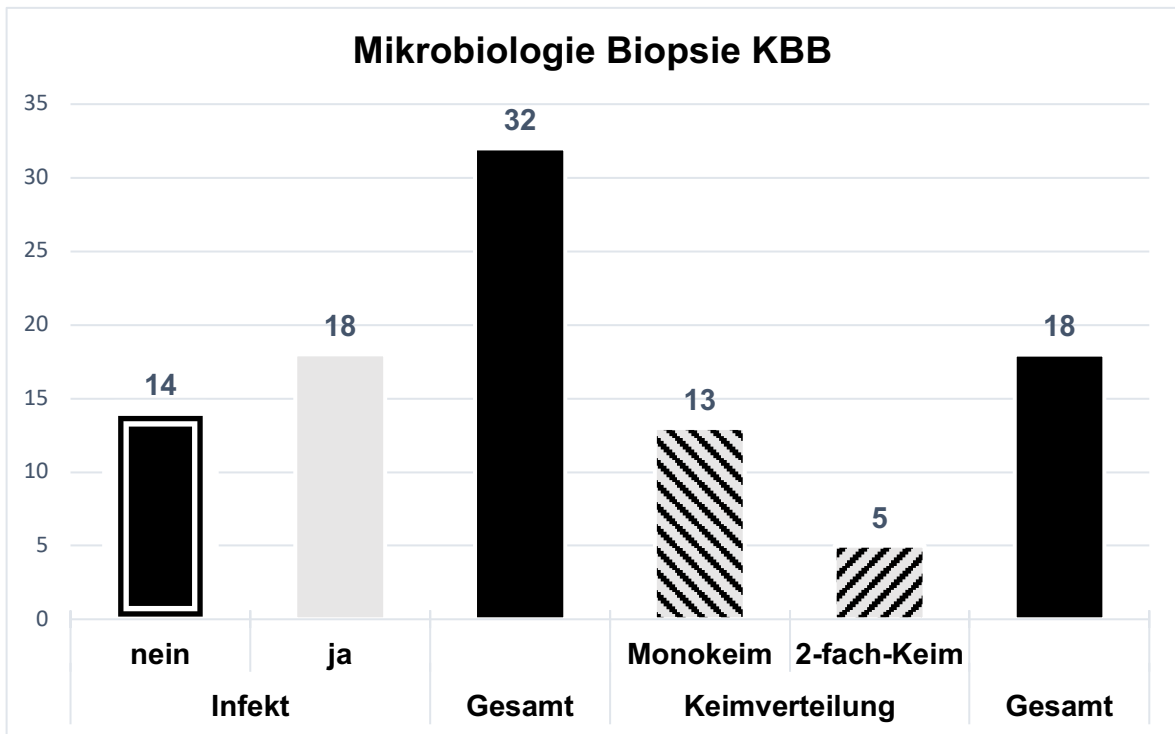


Abbildung 2: Ergebnisse der Gewebeprobe und Keimverteilung der mikrobiologischen Auswertung der Biopsie im KBB

Eine Kontamination konnte in keinem der Fälle festgestellt werden. Von dem Mittelwert der genommenen Gewebeprobe (8,69 Proben) waren 36,01% (3,13 Proben) positiv. In Tabelle 13 ist die Keimverteilung aufgeführt, die sich anhand der mikrobiologischen Auswertung der Gewebeprobe darstellt. Der prozentuale Anteil ist auf die positiven mikrobiologischen Proben bezogen. Durch das Auftreten von fünf 2-fach-Keimen stellt sich in Bezug auf die Anzahl der Proben rein rechnerisch ein prozentualer Gesamtanteil von 127,78% dar. Ebenfalls ist der prozentuale Anteil in Bezug auf die Gesamtheit der Keime angegeben und ergibt somit 100% in der Summe.

Tabelle 13: Keimverteilung aus den Gewebeprobe der Biopsie im KBB

Keim	Anzahl	prozentualer Anteil Proben	prozentualer Anteil Keime
Staph. epidermidis	9	50,00%	39,13%
Prop. acnes	8	44,44%	34,78%
Staph. capitis	2	11,11%	8,70%
Staph. saccharolyticus	2	11,11%	8,70%
Staph. aureus	1	5,56%	4,35%
Strep. agalactiae	1	5,56%	4,35%

Die histopathologische Auswertung der bioptischen Probenentnahme ergab in 12 Fällen (37,5%) eine Infektion. Von diesen 12 Fällen wurden 7 (58,33%) als Typ II und 4 (33,33%) als Typ III nach Krenn eingestuft. In einem Fall wurde keine Klassifikation nach Krenn angegeben.

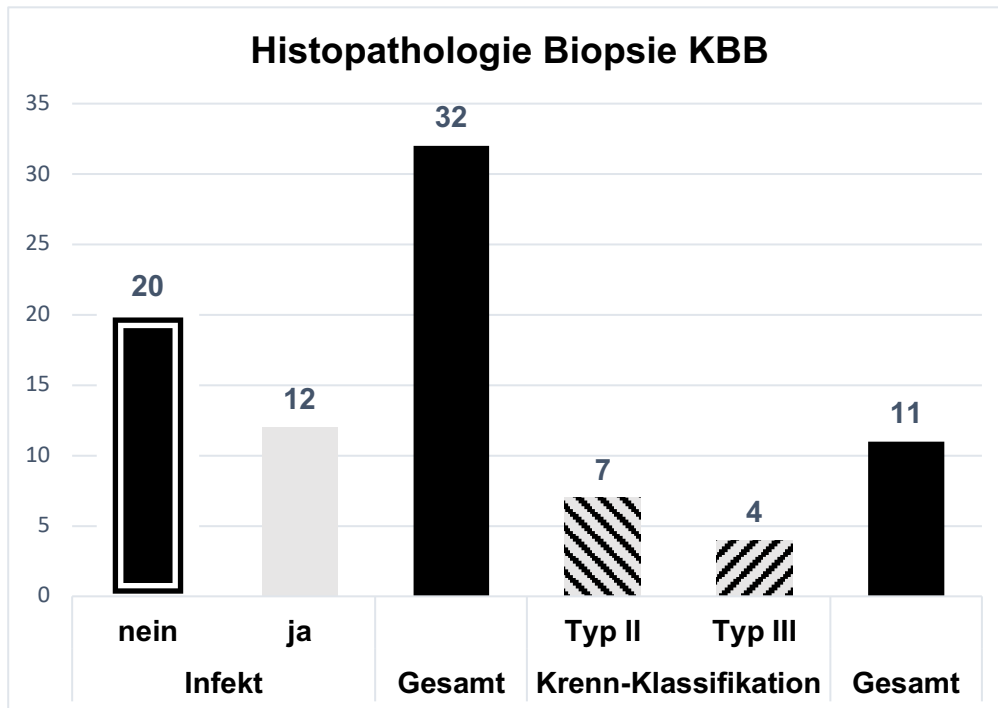


Abbildung 3: Ergebnisse der histopathologischen Auswertung der Biopsie im KBB

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lassen sich in der Biopsie insgesamt 20 Fälle (62,5%) als positiv und 12 Fälle (37,5%) als negativ bewerten.

Die Ergebnisse der mikrobiologischen und histopathologischen Auswertung der Biopsie korrelieren in 22 Fällen (68,75%) miteinander. Kappa liegt in diesem Fall bei 0,394.

#### 4.7.2 Revisions-OP der offenen Biopsie KBB

Den Ergebnissen der Biopsie stehen die Ergebnisse der Revisions-OP gegenüber, die in diesem Kontext als Referenzwert bzw. als wahrer Wert angesehen werden.

Hier ergab die mikrobiologische Auswertung der Gewebeproben in 15 Fällen (48,38%) einen positiven Befund, der als periprothetischer Infekt gewertet wurde. Von den 15 positiven Fällen waren 11 Fälle (35,48%) mit einem Monokeim, 3 Fälle (9,68%) mit 2-fach-Keimen und 1 Fall (3,22%) mit einem 3-fach-Keim infiziert.

In einem Fall wurden keine Gewebeproben genommen und somit wird dieser Fall für die Berechnung der Ergebnisse der Revisions-OP ausgeschlossen.

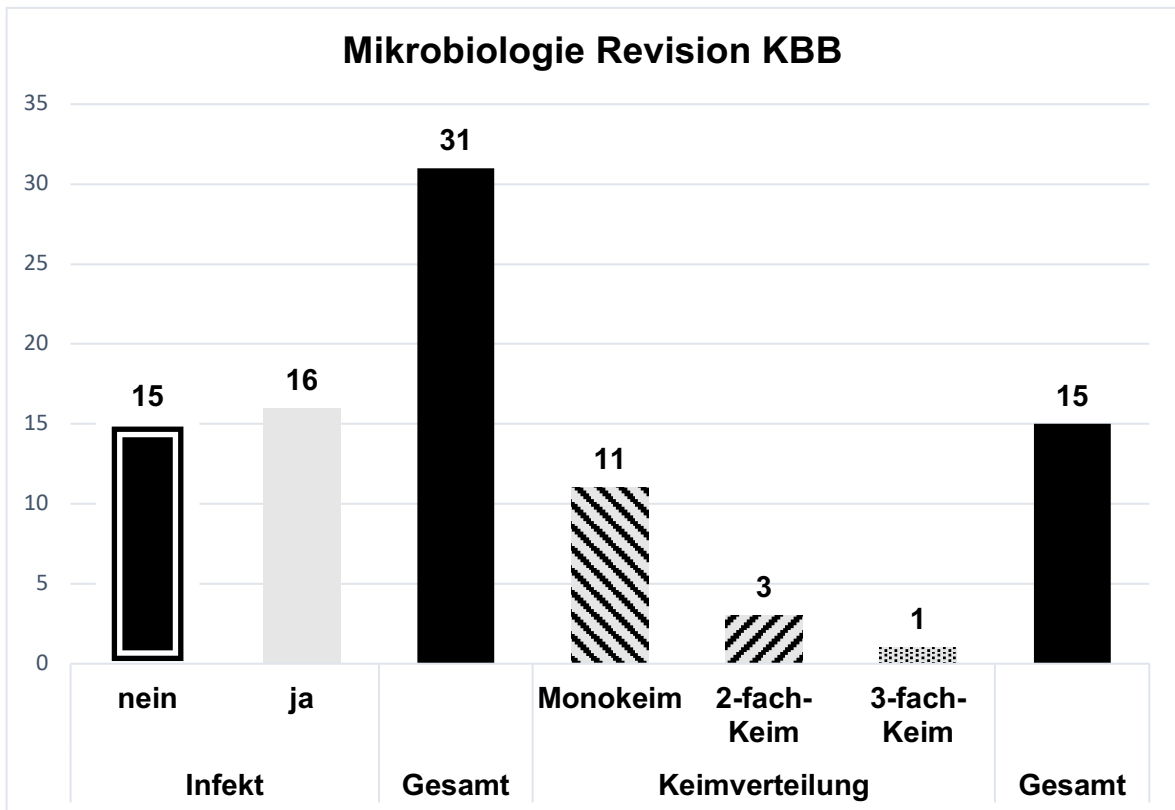


Abbildung 4: Ergebnisse der Gewebeprobe und Keimverteilung der mikrobiologischen Auswertung der Revision im KBB

Eine Kontamination der Proben wurde in 3 Fällen (9,68%) festgestellt.

Von dem Mittelwert der genommenen Gewebeprobe (7,87) waren 29,86% (2,35) positiv.

In Tab. 14 ist die Keimverteilung aufgeführt, die sich anhand der mikrobiologischen Auswertung der Gewebeprobe darstellt. Der prozentuale Anteil ist auf die positiven mikrobiologischen Proben bezogen. Durch das Auftreten von drei 2-fach-Keimen und einem 3-fach-Keim stellt sich in Bezug auf die Anzahl der Proben rein rechnerisch ein prozentualer Gesamtanteil von 133,34% dar. Ebenfalls ist der prozentuale Anteil in Bezug auf die Gesamtheit der Keime angegeben und ergibt somit 100% in der Summe.

Tabelle 14: Keimverteilung aus den Gewebeproben der Revision im KBB

Keim	Anzahl	prozentualer Anteil Proben	prozentualer Anteil Keime
Staph. epidermidis	8	53,33%	40,00%
Prop. acnes	7	46,67%	35,00%
Staph. saccharolyticus	2	13,33%	10,00%
Staph. aureus	1	6,67%	5,00%
Staph. lugdunensis	1	6,67%	5,00%
Strep. agalactiae	1	6,67%	5,00%

Die histopathologische Auswertung der Probenentnahme in der Revision ergab in 13 Fällen (44,83%) eine Infektion. Von diesen 13 Fällen wurden 7 (53,85%) als Typ II und 5 (38,46%) als Typ III nach Krenn eingestuft. In einem Fall wurde keine Klassifikation nach Krenn angegeben und in 3 Fällen wurden keine histopathologischen Proben in der Revision entnommen und fallen somit für diese Berechnung weg.

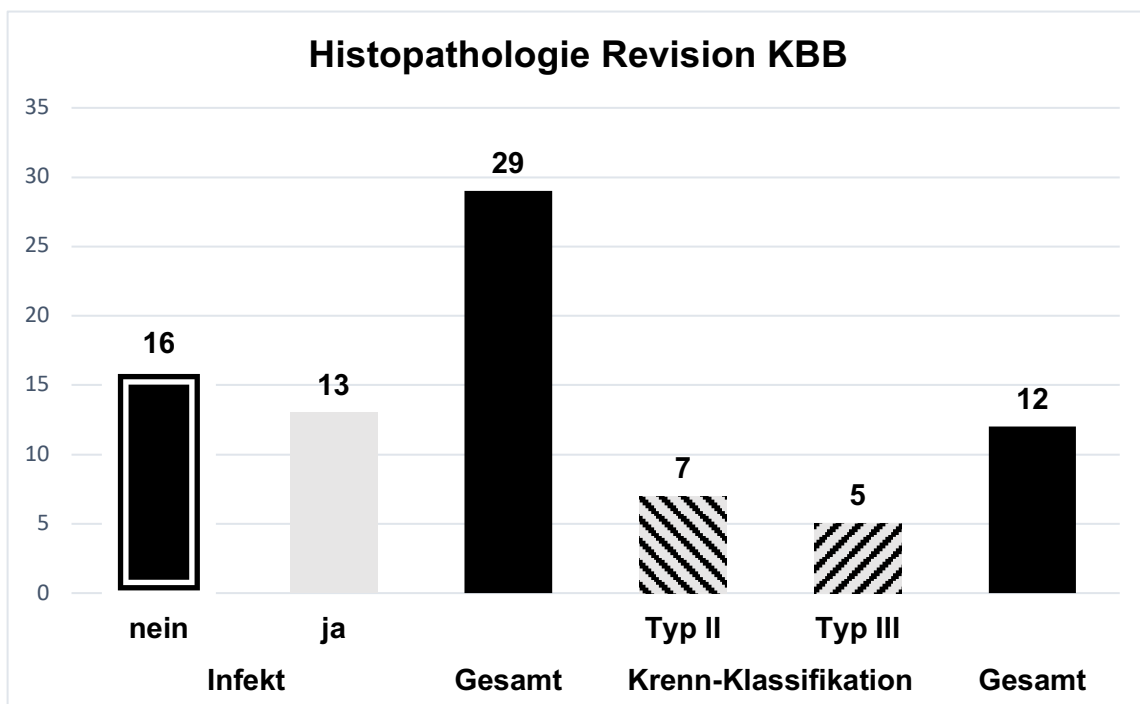


Abbildung 5: Ergebnisse der histopathologischen Auswertung der Revision im KBB

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lassen sich in der Revision insgesamt 17 Fälle (53,13%) als positiv und 15 Fälle (46,87%) als negativ bewerten.



Die Ergebnisse der mikrobiologischen und histopathologischen Auswertung der Revision korrelieren in 24 Fällen (85,71%) miteinander. Kappa liegt in diesem Fall bei 0,713.

In 23 Fällen (74,19%) konnten die gleichen Bakterien in der Biopsie und in der Revision nachgewiesen werden, oder beide Proben blieben steril. Bei 13 Fällen (41,94%) wurde ein anderer Keim in der Biopsie als in der Revision festgestellt, oder eine der beiden Proben war steril. Die Diskrepanz von 4 Fällen erklärt sich durch das zusätzliche Auftreten von einem zweiten Keim in der Biopsie oder Revision. Dadurch kann ein Fall sowohl den gleichen Pathogen als auch den unterschiedlichen Pathogen-Status erreichen.

In 11 Fällen (35,48%) lag sowohl in der Biopsie als auch in der Revision eine Sterilität der Proben vor.

Ein Keimwachstum in der Biopsie und eine Sterilität der mikrobiologischen Auswertung der Revision zeigte sich in 5 Fällen (16,13%). Eine bioptische Sterilität gepaart mit einem Keimwachstum in der Revision zeigte sich in 3 Fällen (9,68%).

Der gleiche histopathologische Infektstatus konnte in 24 Fällen (82,76%) nachgewiesen werden. Eine Differenz des Infektstatus wurde in 5 Fällen (17,24%) dargestellt. Die fehlenden 3 Fälle begründen sich auf nicht genommene histopathologische Proben in der Revision.

Ein Infekt in der Biopsie mit Sterilität in der Revision konnte lediglich in einem Fall (3,45%) nachgewiesen werden. Ein Infekt in der Revision mit steriler Biopsie wurde dagegen in 4 Fällen (13,79%) gefunden.

Die Ergebnisse der Biopsie und Revision korrelieren hier in 23 Fällen (71,88%). Das Kappa hierfür liegt bei 0,429.

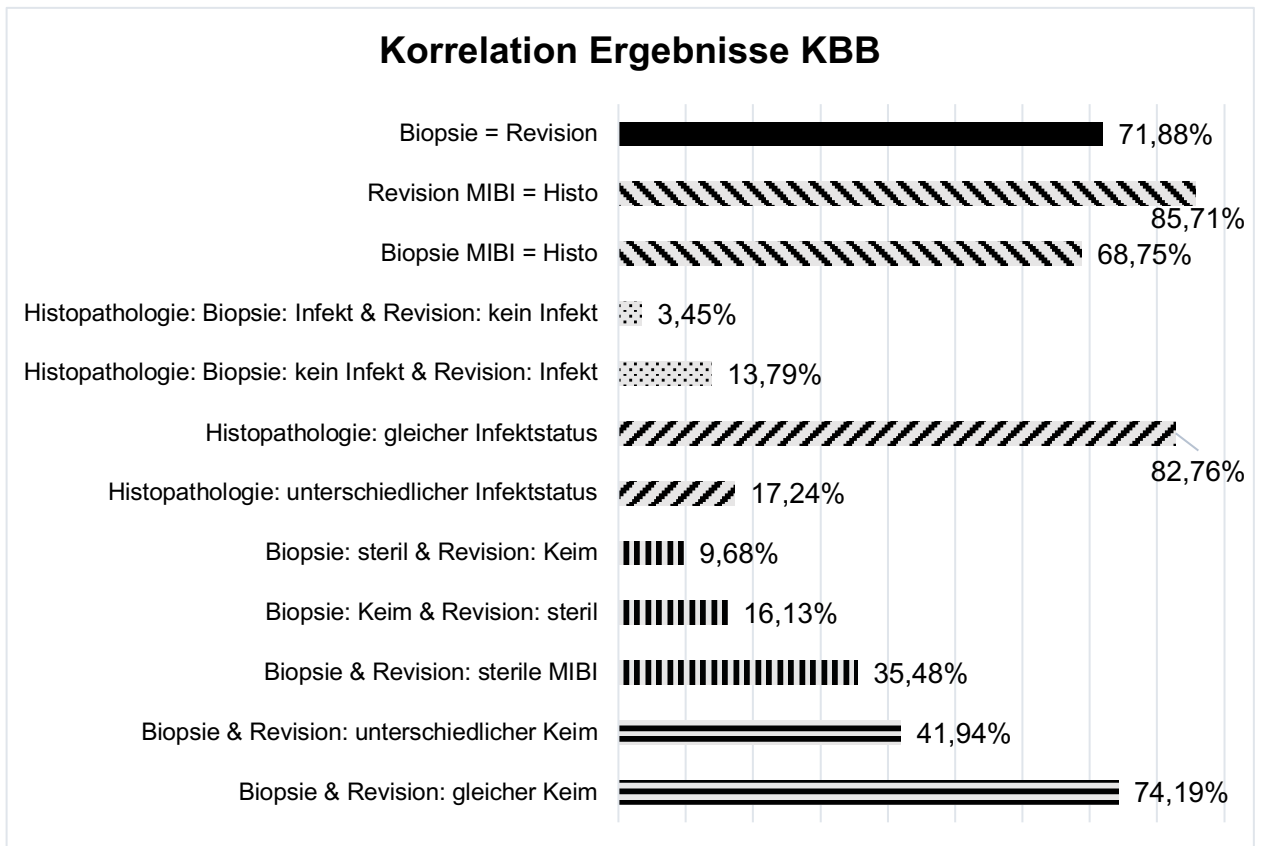


Abbildung 6: Korrelation der Ergebnisse aus dem KBB

### 4.7.3 Mehrfachbesiedelungen der offenen Biopsie KBB

Bei der mikrobiologischen Auswertung der Gewebeproben aus der offenen Biopsie und der entsprechenden Revisions-OP zeigten sich neben den Monokeiminfekten auch Mehrfachbesiedelungen mit mehr als nur einem Keim. Diese Mehrfachbesiedelungen beschränkten sich auf maximal 2 Keime in der Biopsie und maximal 3 Keime in der Revision. Bei den Proben der Biopsie liegt in 5 Fällen (27,77%) eine Mehrfachbesiedelung mit 2 Keimen vor und bei den Proben der Revisions-OP liegt in 3 Fällen (20%) eine Mehrfachbesiedelung mit 2 Keimen und in einem Fall (6,66%) mit 3 Keimen vor.

Eine Übereinstimmung der Mehrfachbesiedelungen der Proben aus der Biopsie und der Revision lag in keinem der Fälle vor. In 2 Fällen gab es einen zusätzlichen Keim in der Biopsie und in 3 Fällen einen zusätzlichen Keim in der Revision. In den Fällen der zusätzlichen Keime ist immer nur ein Keim zusätzlich aufgetreten.

Ebenfalls gab es in einem Fall einen Wechsel von einer sterilen Probe in der Biopsie auf eine Mehrfachbesiedelung in der Revision und in 2 Fällen einen Wechsel von einer Mehrfachbesiedelung in der Biopsie auf sterile Proben in der Revision.

Die zusätzlichen Keime der Biopsie - Proben waren 1 Prop. acnes und 1 Staph. aureus.  
In der Revision lag ebenfalls jeweils 1 zusätzliche Probe mit Prop. acnes, Staph. aureus  
und Staph. lugdunensis vor.

#### 4.7.4 Perkutane Stichinzisionsbiopsie OKM

Die mikrobiologische Auswertung der Gewebeproben aus der perkutanen Stichinzisionsbiopsie ergab in 66 Fällen (50%) einen positiven Befund der als periprothetischer Infekt gewertet werden konnte und eine Kontaminationsrate von 7,56% (10 Fälle), die nicht als infiziert gewertet wurden. Von den 66 positiven Fällen waren 54 Fälle (40,90%) mit einem Monokeim, 11 Fälle (8,33%) mit einem 2-fach-Keim und 1 Fall (0,76%) mit einem 3-fach-Keim infiziert.

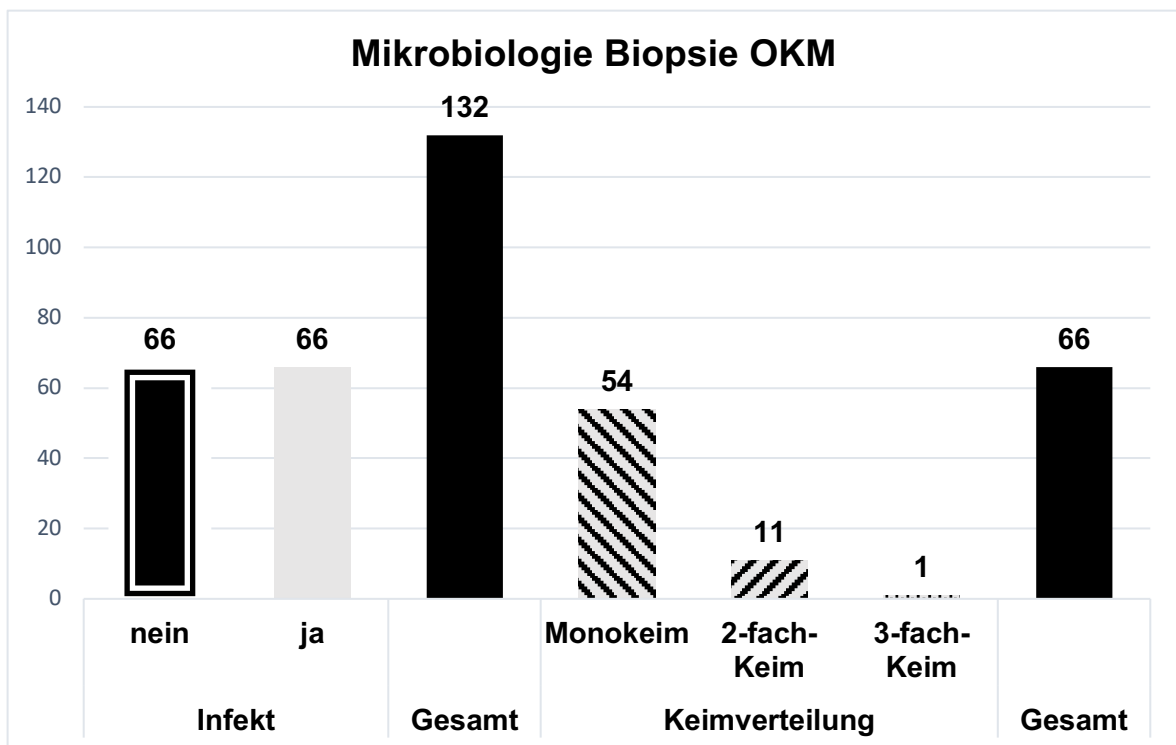


Abbildung 7: Ergebnisse der Gewebeproben und Keimverteilung der mikrobiologischen Auswertung der Biopsie im OKM

Von dem Mittelwert der genommenen Gewebeproben (5,91 Proben) waren 40,44% (2,39 Proben) positiv.

In Tabelle 15 ist die Keimverteilung aufgeführt, die sich auf Grund der mikrobiologischen Auswertung der Gewebeproben ergibt. Der prozentuale Anteil ist auf die positiven mikrobiologischen Proben bezogen. Durch das Auftreten von elf 2-fach-Keimen und einem 3-fach-Keim stellt sich in Bezug auf die Anzahl der Proben rein rechnerisch ein prozentualer Gesamtanteil von 124,24% dar. Ebenfalls ist der prozentuale Anteil in Bezug auf die Gesamtheit der Keime angegeben und ergibt somit 100% in der Summe.

Tabelle 15: Keimverteilung aus den Gewebeproben der Biopsie im OKM

<b>Keim</b>	<b>Anzahl</b>	<b>prozentualer Anteil Proben</b>	<b>prozentualer Anteil Keime</b>
Staph. epidermidis	26	39,39%	31,71%
Prop. acnes	22	33,33%	26,83%
Prop. granulosum	8	12,12%	9,76%
Staph. aureus	5	7,58%	6,10%
Staph. capitis	4	6,06%	4,88%
E. coli	2	3,03%	2,44%
Staph. hominis	2	3,03%	2,44%
Enterococcus faecalis	2	3,03%	2,44%
Staph. lugdunensis	2	3,03%	2,44%
Strep. anginosus	1	1,52%	1,22%
Bacteroides fragilis	1	1,52%	1,22%
Lactobacillus plantarum	1	1,52%	1,22%
Proteus mirabilis	1	1,52%	1,22%
Granulicatella adiacens	1	1,52%	1,22%
Citrobacter koseri	1	1,52%	1,22%
Staph. saccharolyticus	1	1,52%	1,22%
Staph. haemolyticus	1	1,52%	1,22%
Staph. caprae	1	1,52%	1,22%

Die histopathologische Auswertung der bioptischen Probenentnahme ergab in 37 Fällen (28,03%) eine Infektion. Auf eine Klassifikation der histopathologischen Proben nach Krenn wurde im OKM verzichtet.

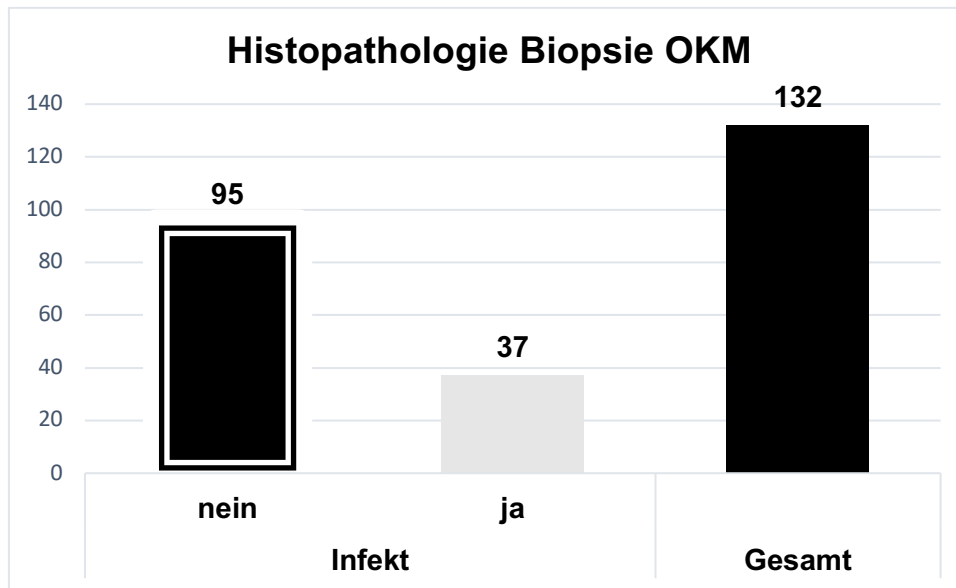


Abbildung 8: Ergebnisse der histopathologischen Auswertung der Biopsie im OKM

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lassen sich in der Biopsie insgesamt 72 Fälle (54,55%) als positiv und 60 Fälle (45,45%) als negativ bewerten.

Die Ergebnisse der mikrobiologischen und histopathologischen Auswertung der Biopsie korrelieren in 91 Fällen (68,94%) miteinander. Kappa liegt in diesem Fall bei 0,379.

#### 4.7.5 Revisions - OP der perkutanen Stichinzisionsbiopsie OKM

Hier ergab die mikrobiologische Auswertung der Gewebeproben in 67 Fällen (50,76%) einen positiven Befund, der als periprothetischer Infekt gewertet wurde. Von den 67 positiven Fällen waren 53 Fälle (40,15%) mit einem Monokeim, 11 Fälle (8,33%) mit 2-fach-Keimen und 3 Fälle (2,27%) mit einem 3-fach-Keim infiziert.

Eine Kontamination der Gewebeproben konnte hier in 14 Fällen (10,61%) festgestellt werden.

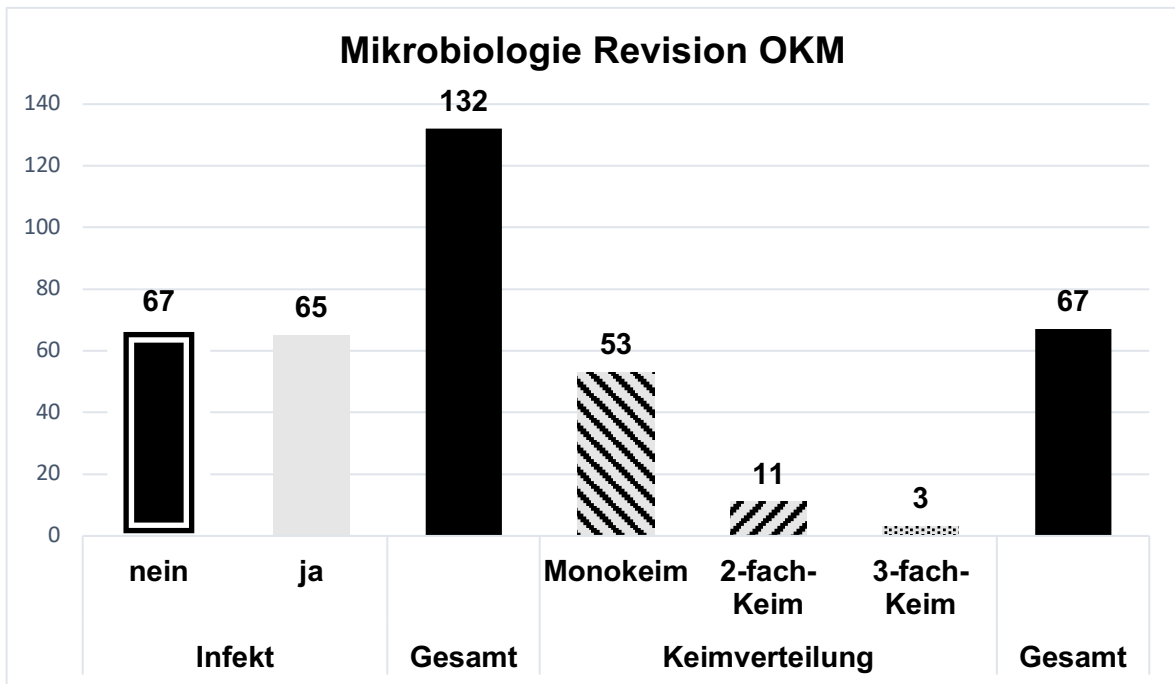


Abbildung 9: Ergebnisse der Gewebeprobe und Keimverteilung der mikrobiologischen Auswertung der Revision im OKM

Von dem Mittelwert der genommenen Proben (6,73) waren 40,27% (2,71 Proben) positiv.

In Tabelle 16 ist die Keimverteilung dargestellt, die sich auf Grund der mikrobiologischen Auswertung der Gewebeprobe ergibt. Der prozentuale Anteil ist auf die positiven mikrobiologischen Proben bezogen. Durch das Auftreten von elf 2-fach-Keimen und drei 3-fach-Keimen stellt sich in Bezug auf die Anzahl der Proben rein rechnerisch ein prozentualer Gesamtanteil von 125,37% dar. Ebenfalls ist der prozentuale Anteil in Bezug auf die Gesamtheit der Keime angegeben und ergibt somit 100% in der Summe.

Tabelle 16: Keimverteilung aus den Gewebeproben der Biopsie im OKM

Keim	Anzahl	prozentualer Anteil Proben	prozentualer Anteil Keime
Staph. epidermidis	23	34,33%	27,38%
Prop. acnes	18	26,87%	21,43%
Staph. aureus	9	13,43%	10,71%
Staph. capitis	8	11,94%	9,52%
Staph. hominis	3	4,48%	3,57%
Staph. saccharolyticus	3	4,48%	3,57%
Enterococcus faecalis	2	2,99%	2,38%
Staph. warneri	2	2,99%	2,38%
Staph. lugdunensis	2	2,99%	2,38%
Staph. caprae	2	2,99%	2,38%
E. coli	1	1,49%	1,19%
Bacteroides fragilis	1	1,49%	1,19%
Lactobacillus plantarum	1	1,49%	1,19%
Strep. anginosus	1	1,49%	1,19%
Staph. auricularis	1	1,49%	1,19%
Citrobacter koseri	1	1,49%	1,19%
Peptoniphilus asaccharolyticus	1	1,49%	1,19%
Fingoldia magna	1	1,49%	1,19%
Candida albicans	1	1,49%	1,19%
Strep. salivarius	1	1,49%	1,19%
Actinomyces meyeri	1	1,49%	1,19%
Staph. haemolyticus	1	1,49%	1,19%

Die histopathologische Auswertung der Probenentnahme in der Revision ergab in 51 Fällen (38,64%) eine Infektion. Auch in der Revisions - OP wurde in der OKM auf eine histopathologische Klassifizierung nach Krenn verzichtet.



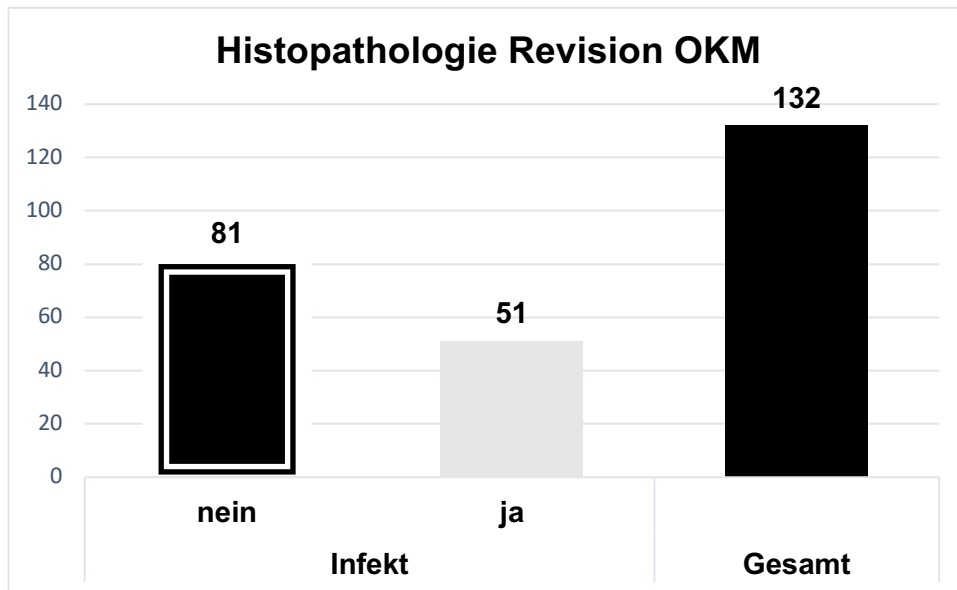


Abbildung 10: Ergebnisse der histopathologischen Auswertung der Revisions-OP im OKM

In der Zusammenschau dieser Ergebnisse lassen sich in der Revision insgesamt 73 Fälle (55,3%) als positiv und 59 Fälle (44,7%) als negativ bewerten.

Die Ergebnisse der mikrobiologischen und histopathologischen Auswertung der Biopsie korrelieren in 100 Fällen (75,75%) miteinander. Kappa liegt in diesem Fall bei 0,517.

In 79 Fällen (59,85%) konnten die gleichen Pathogene in der Biopsie und in der Revision nachgewiesen werden, oder beide Proben blieben steril. Bei 62 Fällen (46,97%) wurde ein anderer Keim in der Biopsie als in der Revision festgestellt, oder eine der beiden Proben war steril. Die Diskrepanz von 9 Fällen erklärt sich durch das zusätzliche Auftreten von einem zweiten, dritten oder vierten Keim in der Biopsie oder Revision. Hierdurch kann ein Fall sowohl den gleichen als auch den unterschiedlichen Pathogen-Status erreichen.

In 47 Fällen (35,61%) lag sowohl in der Biopsie als auch in der Revision eine Sterilität der Proben vor.

Ein Keimwachstum in der Biopsie und eine Sterilität der mikrobiologischen Auswertung der Revision zeigte sich in 18 Fällen (13,64%). Eine bioptische Sterilität gepaart mit einem Keimwachstum in der Revision zeigte sich in 19 Fällen (14,39%).

Der gleiche histopathologische Infektstatus konnte in 106 Fällen (80,3%) nachgewiesen werden. Eine Differenz des Infektstatus wurde in 26 Fällen (19,7%) dargestellt.

Ein Infekt in der Biopsie mit Sterilität in der Revision konnte lediglich in 6 Fällen (4,55%) nachgewiesen werden. Ein Infekt in der Revision mit steriler Biopsie wurde dagegen in 20 Fällen (15,15%) gefunden.

Die Ergebnisse der Biopsie und Revision korrelieren hier in 99 Fällen (75%). Das Kappa hierfür liegt bei 0,495.

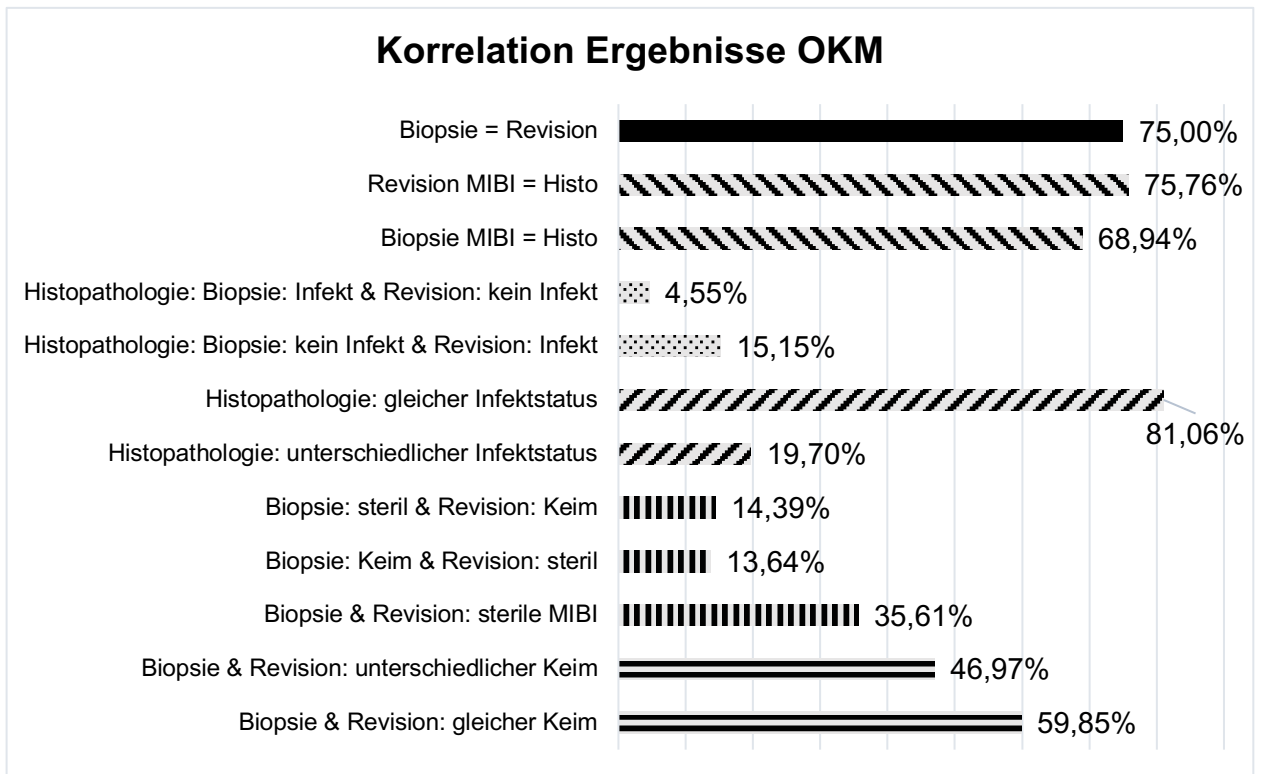


Abbildung 11: Korrelation der Ergebnisse aus der OKM

#### 4.7.6 Mehrfachbesiedelungen der perkutanen Stichinzisionsbiopsie OKM

Bei der mikrobiologischen Auswertung der Gewebeproben aus der perkutanen Stichinzisionsbiopsie und der entsprechenden Revisions-OP zeigten sich neben den Monokeiminfekten auch Mehrfachbesiedelungen.

Diese Mehrfachbesiedelungen traten mit maximal 3 Keimen in der Biopsie und in der Revision auf. Bei den Proben der Biopsie liegt in 11 Fällen (16,67%) eine Mehrfachbesiedelung mit 2 Keimen und in einem Fall (1,52%) eine Besiedelung mit 3 Keimen vor.

Bei den Proben der Revisions-OP liegt in 11 Fällen (16,42%) eine Mehrfachbesiedelung mit 2 Keimen und in 3 Fällen (4,48%) mit 3 Keimen vor. Eine Übereinstimmung der Mehrfachbesiedelungen der Proben aus der Biopsie und der Revision lagen lediglich in 2 Fällen vor. In 3 Fällen gab es einen zusätzlichen Keim in der Biopsie und in 4 Fällen einen zusätzlichen Keim in der Revision. In 2 Fällen konnten in der Revision sogar jeweils 2 zusätzliche Keime nachgewiesen werden.

Einen kompletten Wechsel der Keime von der Biopsie zur Revision gab es sogar in 5 Fällen.

Ebenfalls gab es in 4 Fällen einen Wechsel von einer sterilen Probe in der Biopsie auf eine Mehrfachbesiedelung in der Revision und in 5 Fällen einen Wechsel von einer Mehrfachbesiedelung in der Biopsie auf sterile Proben in der Revision.

Die zusätzlichen Keime den Biopsie-Proben waren 2 Prop. granulosum und 1 Staph. epidermidis.

In der Revision lag ebenfalls jeweils eine zusätzliche Probe mit Staph. epidermidis, Staph. hominis, Staph. saccharolyticus und Staph. aureus vor. Die Proben mit den jeweils 2 zusätzlichen Keimen setzten sich zum einen aus Staph. epidermidis & aureus und zum anderen aus Prop. acnes und Staph. auricularis zusammen.

#### **4.7.7 Statistische Ergebnisse**

Die Auswertung der Ergebnisse aus den mikrobiologischen und histopathologischen Proben aus der Biopsie aus dem Klinikum Bad Bramstedt wurden in Relation zu den wahren Werten aus der Revisions-OP gesetzt und ergaben für die mikrobiologische Untersuchung der Gewebeproben eine Sensitivität von 80%, eine Spezifität von 68,75%, einen positiv prädiktiven Wert von 70,59% und einen negativ prädiktiven Wert von 78,57%. In gleicher Weise wurde dies für die histopathologische Untersuchung ausgewertet und ergab eine Sensitivität von 69,23%, eine Spezifität von 93,75%, einen positiv prädiktiven Wert von 90% und einen negativ prädiktiven Wert von 78,95%.

Die Ergebnisse aus der Orthopädischen Klinik Markgröningen wurden in derselben Art und Weise ausgewertet und ergaben für die mikrobiologischen Untersuchungen eine Sensitivität von 71,21%, eine Spezifität von ebenfalls 71,21%. Der positiv und negativ prädiktive Wert liegt ebenfalls bei 71,21%. Bei histopathologischen Untersuchungsergebnissen ergab die Auswertung eine Sensitivität von 60,78%, eine Spezifität von 92,59%, einen positiv prädiktiven Wert von 83,78% und einen negativ prädiktiven Wert von 78,95%.

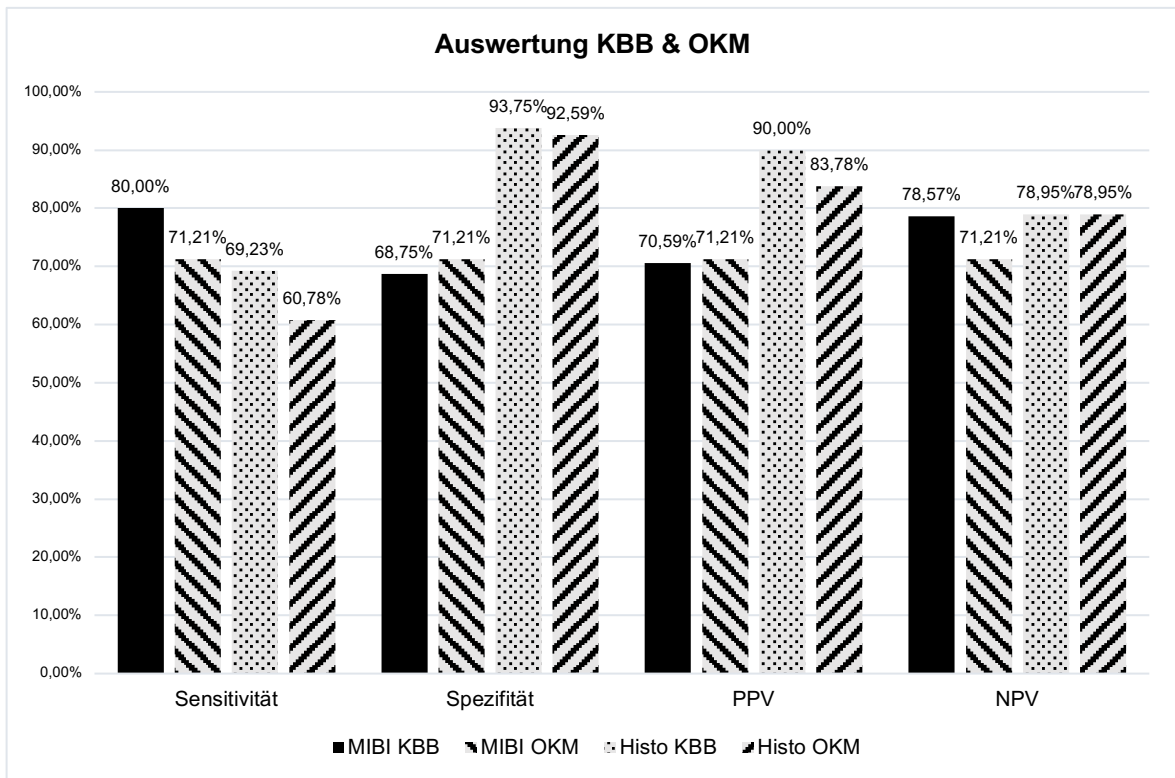


Abbildung 12: Statistische Auswertung aus dem KBB & OKM

Auch die Korrelationen der Ergebnisse aus dem KBB und OKM wurden noch einmal statistisch gegenübergestellt. Die Ergebnisse mit den entsprechenden Signifikanzwerten sind in Tabelle 17 angegeben.

Tabelle 17: Korrelation der Ergebnisse aus dem KBB & OKM

Korrelation	KBB	OKM	Signifikanz
Biopsie = Revision	71,88%	75,00%	p=0,822
Revision MIBI = Histo	85,71%	75,76%	p=0,324
Biopsie MIBI = Histo	68,75%	68,94%	p=0,983
Biopsie: Infekt & Revision: steril	3,45%	4,55%	p=0,793
Biopsie: steril & Revision: Infekt	13,79%	15,15%	P=0,852
Histopathologie: gleicher Infektstatus	82,76%	81,06%	p=0,761
Histopathologie: unterschiedlicher Infektstatus	17,24%	19,70%	p=0,761
Biopsie: steril & Revision: Keim	9,68%	14,39%	p=0,770
Biopsie: Keim & Revision: steril	16,13%	13,64%	p=0,775
Biopsie & Revision: sterile MIBI	35,48%	35,61%	p=0,990
Biopsie & Revision: unterschiedlicher Keim	41,94%	46,97%	p=0,691
Biopsie & Revision: gleicher Keim	74,19%	59,85%	p=0,154

## 5. Diskussion

Diese Studie untersuchte das Thema der Biopsiegewinnung bei dem Verdacht auf eine periprothetische Infektion bei einliegender Hüft-TEP und der mikrobiologischen Vorhersagekraft. Es wurden 2 Methoden miteinander verglichen, um eventuelle Unterschiede bzw. Vorteile der einen Methode gegenüber der anderen herauszuarbeiten.

Es wurde die offene Biopsiegewinnung aus dem Klinikum Bad Bramstedt mit der perkutanen Stichinzision aus dem Orthopädischen Klinikum Markgröningen verglichen. Im Kern dieser Studie stand die mikrobiologische und die histologische Beurteilung dieser Methoden und den sich daraus ergebenden Ergebnissen bzw. Vorteilen gegenüber einer Methode in Bezug auf diese Parameter. Auch die Pathogene und die Genauigkeit der mikrobiologisch gewonnenen Ergebnisse wurden untersucht. Hierbei wurden die Ergebnisse aus den jeweiligen Biopsien mit Ergebnissen aus den entsprechenden Revisionsoperationen verglichen. Dies gilt sowohl für die mikrobiologischen Proben als auch für die histopathologischen Proben.

## 5.1 Grenzen dieser Studie

Die Ergebnisse dieser Untersuchung auf der histologischen Ebene lassen sich nur eingeschränkt miteinander vergleichen, da beide Kliniken unterschiedliche Bewertungssysteme zur Definition eines periprothetischen Infekts nutzen.

Das Klinikum Bad Bramstedt setzt auf die histologische Einteilung nach der Krenn-Konsensusklassifikation (Morawietz & Krenn, 2014) und die Orthopädische Klinik Markgröningen auf die Definition anhand der neutrophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld, mit dem Cut-off Wert von 5 (Pandey et al., 1999).

Da sich diese Bewertungssysteme voneinander unterscheiden ist die Aussagekraft des Vergleichs zwischen diesen Ergebnissen als eingeschränkt zu betrachten.

Auch die Größe der beiden zu vergleichenden Patientenkollektive darf nicht außer Acht gelassen werden. Es handelt sich bei der Kohorte aus dem OKM mit 132 Patienten um eine deutlich größere Fallzahl als im KBB mit 32 Patienten. Beachtet werden muss, dass eine geringe Abweichung der Ergebnisse in der kleineren Kohorte zu deutlich höheren prozentualen Ausschlägen führt als es in der Kohorte der OKM der Fall ist. Dieser Umstand ist der Tatsache geschuldet, dass die Kohorte aus dem KBB nur spezielle Fälle waren, die einen gesonderten Verdacht auf eine PPI hatte. Die OKM-Kohorte hingegen erfasst alle Patienten, die in dieser Zeit eine Wechseloperation hatte, da alle diese Patienten in dieser Klinik eine Biopsie erhalten.

Auch die Zahl mikrobiologischer Proben, die sowohl in der Biopsie als auch in der Revision mikrobiologisch untersucht wurden waren nicht standardisiert. In der OKM waren es entweder 5 oder 10 Proben und im KBB gab es deutliche Schwankungen im Bereich von 1 bis 13 Proben. Ein klarer Algorithmus für die Probenentnahme wäre hier durchaus von Vorteil gewesen und hätte eventuell einen Hinweis auf mehr Infekte geben können.

Auf Grund der zuvor genannten Einschränkungen und der daraus folgenden Aussagekraft, kann diese Studie als Anhaltspunkt verstanden werden und sollte nicht als unumstößliches Endergebnis dienen. Zur besseren Vergleichbarkeit und Auswertung sollte in Erwägung gezogen werden eine weitere Studie mit denselben Voraussetzungen und standardisierten Algorithmen der zu vergleichenden Kohorten durchzuführen. Idealerweise sollte dies in einer Klinik passieren, damit die gleiche Infrastruktur genutzt werden kann.

Die bereits erwähnten verschiedenartigen Bewertungen der einzelnen Kliniken und auch der existierenden Klassifikationen, die die Definition eines periprothetischen Infektes zum Teil gänzlich anders auslegen, machen es sehr schwer, die einzelnen Techniken mit der aktuellen Literatur zu vergleichen.

## 5.2 Demographie

Der demographische Vergleich der beiden Kohorten zeigt keinerlei signifikante Unterschiede im Bereich von Alter, Geschlecht, Anteil an primären TEP's, Standzeiten, Schmerzen, Lockerung und stattgehabten periprothetischen Infekt in der Vorgeschichte. Die einzigen kleinen Auffälligkeiten bestehen darin, dass in beiden Kohorten etwas mehr Männer das Patientengut darstellen, 62,5% der Patienten in der Kohorte des KBB und 54,5% der Patienten der OKM sind Männer und bei den Standzeiten das Signifikanzniveau mit  $p=0,095$  knapp verfehlt wird. Dies erklärt sich durch das deutlich größere Kollektiv der OKM, in dem es mehrere Fälle gibt, wo die Prothesen länger als 15 Jahre implantiert waren und damit die mittlere Standzeit etwas nach oben verschoben wird. Da dies aber keinerlei Signifikanz aufweist, für diese Studie keine Relevanz hat und die Ergebnisse hierdurch nicht beeinflusst werden, wird hier kurz darauf hingewiesen, das Thema aber nicht weiter ausgeführt.

## 5.3 Keimspektrum

Das Keimspektrum der Pathogene, die für die periprothetische Infektion letztendlich als verantwortlich identifiziert wurden ist sehr vielfältig. Allerdings fällt dabei auf, dass sich die Koagulase negativen Staphylokokken (KNS) deutlich absetzen. In beiden Kliniken stehen die KNS mit Abstand an oberster Stelle der identifizierten Pathogene.

In einer Arbeit wurde bereits beschrieben, dass die KNS mit Abstand die Pathogene sind, die am meisten PPI's verursachen (Trampuz & Zimmerli, 2005).

Hierbei werden die Pathogene klassischerweise als Gruppe von Pathogenen angegeben und nicht als einzelner Pathogen.

Die Proben des KBB zeigen sowohl in der Biopsie als auch in der Revision, in über 50% der Fälle eine Infektion mit KNS. Bei den Proben der OKM haben wir mit 45% KNS in der Biopsie und 53 % in der Revision auch ähnliche Werte. Dies lässt sich sehr gut mit der aktuellen Literatur vereinbaren, in der den KNS in über 50% die Schuld für die periprothetische Infekte angelastet wird (Renz et al., 2015; N. Renz & A. Trampuz, 2015). Somit kann diese Arbeit die aktuelle Literatur in diesem Punkt bestätigen.

Auch wenn wir die Gruppen der Pathogene in die einzelnen Pathogene aufteilen, finden wir in dieser Arbeit konsequent in beiden Kliniken jeweils mit Abstand in der Biopsie und in der Revision einen Staph. epidermidis als führenden Keim. Dieser zählt zu den KNS und bestätigt somit nochmals die Ergebnisse der aktuellen Literatur (Renz et al., 2015; N. Renz & A. Trampuz, 2015).

Müller und Mitarbeiter haben sich die Mühe gemacht die identifizierten Keime alle einzeln zu beschreiben und in ihrer Quantität in Bezug auf eine periprothetische Infektion zu setzen. Dabei zeigte seine Arbeit, dass der Staph. epidermidis der mit Abstand am meisten gefundene Keim in diesem Kontext ist. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse untermauert, denn auch hier findet sich der Staph epidermidis mit Abstand auf dem ersten Platz der einzelnen Pathogene (Muller et al., 2008).

Alles in allem kann man sagen, dass die Ergebnisse zum Keimspektrum dieser Arbeit die aktuelle Literatur in diesem Bereich bestätigt.

Tabelle 18: Gegenüberstellung der Keimverteilung aus den Biopsien aus OKM & KBB

<b>Keimverteilung Biopsie</b>			
<b>OKM</b>		<b>KBB</b>	
<b>Keim</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Keim</b>	<b>Anzahl</b>
Staph. epidermidis	26	Staph. epidermidis	9
Prop. acnes	22	Prop. acnes	8
Prop. granulosum	8	Staph. capitis	2
Staph. aureus	5	Staph. saccharolyticus	2
Staph. capitis	4	Staph. aureus	1
E. coli	2	Strep. agalactiae	1
Staph. hominis	2		
Enterococcus faecalis	2		
Staph. lugdunensis	2		
Strep. anginosus	1		
Bacteroides fragilis	1		
Lactobacillus plantarum	1		
Proteus mirabilis	1		
Granulicatella adiacens	1		
Citrobacter koseri	1		
Staph. saccharolyticus	1		
Staph. haemolyticus	1		
Staph. caprae	1		

Auffällig ist bei den Ergebnissen, dass in den Proben des KBB sowohl in der Biopsie als auch in der Revision jeweils 6 einzelne Pathogene über die gesamte Kohorte isoliert



werden konnten, in der OKM waren es dagegen 18 einzelne Pathogene in der Biopsie und 22 Pathogene in der Revision. Zumindest der reine Unterschied in der Anzahl der Pathogene lässt sich ansatzweise mit der deutlich größeren Kohorte in der OKM erklären, wirft aber auch die Frage auf warum hier in der Revision 4 Pathogene mehr isoliert werden konnten. Zu vermuten ist, dass die perkutane Stichinzision nicht alle Bereiche, der mit Pathogenen behafteten Gewebe erreicht und die visuelle Kontrolle fehlt, bei der man wahrscheinlich eher eine Probe aus einem als infiziert imponierenden Gewebeareal entnehmen würde, was man natürlich nicht tun kann, wenn das Gewebe nicht sichtbar ist. Bei dieser Konstellation kann man also der offenen Biopsiemethode einen Vorteil einräumen.

## 5.4 Vergleich der Histopathologie

Die Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die Histopathologie der perkutanen Stichinzision zeigen eine Sensitivität von 60,78% (95% CI,  $\pm$  16%) und eine Spezifität von 92,59% (95% CI,  $\pm$  9%). Damit werden die Daten von Fink et al. 2013 annähernd bestätigt. Dort wurde eine Sensitivität von 62% (95% CI,  $\pm$  14%) und eine Spezifität von 100% (95% CI,  $\pm$  0%) angegeben. Die geringe Abweichung erklärt sich am ehesten durch die in dieser Studie um 312,5% größere Fallzahl und durch die etwas unterschiedliche Wertung der Histopathologie. In dieser Arbeit war die alleinige positive Histopathologie ausreichend um einen Fall als positiv zu werten. Fink und Kollegen (Fink et al., 2013) orientierten sich dabei eher an den Kriterien der MSIS, bei der die alleinige positive Histopathologie nicht ausreicht, um eine positive Diagnose zu stellen. Auf Grund der geringen Abweichung der Zahlen und den leicht unterschiedlichen Bewertungskriterien werden die Ergebnisse somit als bestätigt angesehen. Die Ergebnisse der Histopathologie aus dem KBB sind sehr gut mit der aktuellen Literatur und sogar mit den Ergebnissen des Erstbeschreibers der pathologischen Bewertung vereinbar. Die Histopathologie aus dem KBB zeigt eine Sensitivität von 69,23% (95% CI,  $\pm$  15%) und eine Spezifität von 93,75% (95% CI,  $\pm$  8%). Morawietz und seine Mitarbeiter demonstrierten in ihrer Arbeit eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 95% (Morawietz et al., 2009). Allerdings darf hier nicht unerwähnt bleiben, dass wir einen deutlichen Unterschied der getesteten Kohorten finden. Morawietz und Kollegen gaben 142 Fälle an und in dieser Arbeit wurden 32 Fälle untersucht. Damit lassen sich die wirklich sehr geringen Abweichungen erklären.

Vergleichen wir die Korrelation der histopathologischen Ergebnisse aus der Biopsie und der Revision, sehen wir im KBB eine Übereinstimmung der beiden Ergebnisse in 82,76% der Fälle. In der OKM ist dagegen nur in 81,06% der Fälle das Ergebnis das gleiche. Es

zeigt sich also eine kleine Diskrepanz von 1,7%, welche aber nicht signifikant ist ( $p=0,761$ ) und somit als in etwa gleichwertig angesehen wird. Die Korrelation der histopathologischen Ergebnisse mit den mikrobiologischen Ergebnissen aus der Biopsie liegt im KBB bei 68,75% und in der OKM bei 68,94%. Die hier aufgetretene minimale Abweichung von 0,19% ist zu vernachlässigen und somit werden die Ergebnisse als gleichwertig angesehen. Mit einem  $p=0,983$  liegen diese Ergebnisse auch weit außerhalb des signifikanten Bereiches. Dies wiederum lässt die Vermutung aufkommen, dass die unterschiedlichen Vorgehensweisen in der Biopsiegewinnung annähernd gleichwertig sind.

Im Vergleich der Korrelation der Ergebnisse in der Revision zwischen dem KBB (85,71%) und der OKM (75,76%) besteht eine Diskrepanz von 9,95%. Mit  $p=0,324$  liegt das Ergebnis zwar auch außerhalb des Signifikanzniveaus, aber es lässt darauf schließen, dass die histopathologische Auswertung durch die Konsensusklassifikation auch hier leichte Vorteile hat, da dies der einzige Unterschied in dem Verfahren zur Gewinnung dieser Ergebnisse war.

Stellt man also nun die Ergebnisse der beiden Methoden gegenüber erhält man folgende Übersicht:

Tabelle 19: Übersicht der histopathologisch relevanten Ergebnisse aus dem KBB & OKM

<b>Histopathologie</b>	<b>OKM</b>	<b>KBB</b>
Sensitivität	60,78%	69,23%
Spezifität	92,59%	93,75%
Korrelation	81,06%	82,76%
Korrelation mit MIBI in Biopsie	68,94%	68,75%
Korrelation mit MIBI in Revision	75,76%	85,71%

Aus Tabelle 19 lässt sich schließen, dass die offene Biopsie des KBB marginale Vorteile gegenüber der perkutanen Stichinzision der OKM hat. Nichtsdestotrotz muss hier auch erwähnt werden, dass die Beurteilung der histologischen Proben nach 2 unterschiedlichen Systemen erfolgt ist. Deshalb ist die Aussagekraft dieses Ergebnisses als eingeschränkt zu bewerten. Allerdings kann man auf Grund der Ergebnisse und der aktuellen Literatur davon ausgehen, dass der Vorteil, der hier in den Ergebnissen zu finden ist, auch realistisch ist und auf die Bewertungsmethode zurückzuführen ist. Denn die Kriterien der Konsensusklassifikation setzten nicht nur auf die Anzahl der Granulozyten pro HPF, sondern bewerten auch, ob das Gewebe als infiziert imponiert. Somit kann man annehmen, dass die Bewertungsmethode nach der

Konsensusklassifikation der einfachen Bewertung nach neutrophilen Granulozyten pro HPF in der Objektivität überlegen ist.

## 5.5 Vergleich der Mikrobiologie

Die mikrobiologischen Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die Vorgehensweise der OKM zeigen eine Sensitivität von 71,21% (95% CI,  $\pm$  15,69%) und eine Spezifität von 71,21% (95% CI,  $\pm$  15,69%). In diesem Fall können die Zahlen mit der Arbeit von Fink und Kollegen verglichen werden, welche die Methode der bioptischen Probengewinnung in der OKM eingeführt haben (Fink et al., 2012). Die Sensitivität zeigt eine geringe Abweichung von 1,79% die aber zu vernachlässigen ist und somit als bestätigt angesehen wird. Die Spezifität allerdings zeigt eine Abweichung von 26,79%. Die OKM hält sich in ihrem klinischen Alltag an die diagnostischen Kriterien der MSIS, die von der in dieser Arbeit zu Grunde liegenden Bewertung etwas abweicht. Die Kriterien wurden hier etwas vereinfacht, um eine Vergleichbarkeit der beiden Techniken herzustellen und diese bewerten zu können. Diese Änderung der Bewertung stellt natürlich auch ein gewisses Abweichungspotenzial in Bezug auf die aktuelle Literatur da, welchen die Kriterien der MSIS zu Grunde liegen.

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung aus der KBB zeigen eine Sensitivität von 80% (95% CI,  $\pm$  13,86%) und eine Spezifität von 68,75% (95% CI,  $\pm$  16,06%). Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode deckt sich mit der aktuellen Literatur, die eine Sensitivität von 65 - 94 % beschreibt und wird damit als bestätigt angenommen (Atkins et al., 1998; Pandey et al., 2000; Spangehl et al., 1999). Die Spezifität weist allerdings auch hier ein Defizit von ca. 28% auf. Auch hier wird die Abweichung auf Grund des Effekts der vereinfachten Bewertung der mikrobiologischen Ergebnisse angenommen.

Auffällig ist, dass die Abweichung der Spezifität in beiden Fällen ungefähr denselben Wert hat. Diese Auffälligkeit lässt den Schluss zu, dass die schon angesprochenen Änderungen der Bewertungskriterien den gleichen Effekt auf beide Kollektive haben und somit auch die Vergleichbarkeit der beiden Techniken gegeben ist. Es kann also angenommen werden, dass bei einer erneuten Bewertung mittels der MSIS Kriterien die aktuelle Literatur bestätigt wird und der Effekt somit bestätigt ist.

Der Vergleich der Korrelation der mikrobiologischen Ergebnisse aus der Biopsie und der Revision zeigt im Fall des KBB eine Übereinstimmung der beiden Ergebnisse in 71,88% der Fälle. Die OKM dagegen, zeigt in 75% der Fälle eine Übereinstimmung des Ergebnisses. Die Diskrepanz von 3,12% liegt mit  $p=0,822$  außerhalb des Signifikanzniveaus und wird somit als in etwa gleichwertig angesehen.

Unterschiedliche Keime in der Biopsie und in der Revisions-OP gab es im Falle der OKM in 46,97% der Fälle und in 41,94% der Fälle des KBB. Hier besteht eine Differenz von 5,03%, die aber mit einem  $p=0,691$  auch nicht signifikant ist. Somit werden die beiden Techniken in diesem Punkt als gleichwertig angesehen.

Sehr viel auffälliger hingegen ist die Diskrepanz bei den Fällen, in denen der gleiche Keim in der Biopsie und in der Revisions-OP gefunden wurde, die Biopsie also letztendlich bestätigt wurde.

Das KBB zeigt hier eine Übereinstimmung in 74,19% der Fälle, die OKM dagegen nur in 59,85%. Die Differenz beträgt hier also 14,34%, ist aber mit  $p=0,154$  auch nicht im Bereich der Signifikanz, lässt aber die Vermutung zu, dass die Technik der offenen Probengewinnung eher Vorteile hat gegenüber der Stichinzisionstechnik hat. Werden die Ergebnisse nun tabellarisch aufgeführt erhält man diese Übersicht:

Tabelle 20: Übersicht der mikrobiologisch relevanten Ergebnisse aus dem KBB & OKM

<b>Mikrobiologie</b>	<b>OKM</b>	<b>KBB</b>
Sensitivität	71,21%	80%
Spezifität	71,21%	68,75%
Korrelation	75%	71,88%
Unterschiedlicher Keim in Biopsie & Revision	46,97%	41,94%
Gleicher Keim in Biopsie & Revision	59,85%	74,19%

Tabelle 20 lässt die Vermutung zu, dass die offene Biopsiemethode, wie sie im KBB angewandt wird, minimale Vorteile gegenüber der Stichinzisionstechnik aus der OKM hat. Diese Vorteile zeigen sich zwar nicht im Bereich des Signifikanzniveaus, aber gerade bei der Sensitivität und der Bestimmung der einzelnen Pathogene scheint das Vorgehen doch etwas besser zu sein. Hier weisen die erhobenen Daten bessere Ergebnisse auf. Insbesondere die Bestimmung der Pathogene ist in diesem Kontext und mit diesem Krankheitsbild einer der wichtigsten Schritte im Algorithmus zur erfolgreichen Behandlung eines periprothetischen Infektes.

## 5.6 Multikeime

Sowohl bei der offenen Biopsietechnik als auch bei der Stichinzisionstechnik sind jeweils in der Biopsie und in der Revisions-OP Mehrfachkeime aufgetreten. Die Tabellen 21 und 22 zeigen eine Übersicht über das Auftreten der Mehrfachkeime in beiden Fällen.

Tabelle 21: Übersicht über die Keimsituation im KBB

KBB		n	Biopsie	Revision	Korrelation Biopsie & Revision (%)
<b>Infektsituation</b>	<b>positiv</b>		20	17	85,00%
Gesamt					
	1 Keim		13	11	84,62%
	2 Keime		5	3	60,00%
	3 Keime		0	1	0,00%
	Nur Histo		2	2	100,00%
Gleicher Keim		7			
	Gleicher Keim + 1 zusätzlicher Keim		2	3	66,67%
	Gleicher Keim + 2 zusätzliche Keime		0	0	100,00%
Totaler Keimwechsel		0			
<b>Infektsituation</b>	<b>negativ</b>		12	15	80,00%

Tabelle 22: Übersicht über die Keimsituation in der OKM

OKM		n	Biospie	Revision	Korrelation Biopsie & Revision (%)
<b>Infektsituation</b>	<b>positiv</b>		72	73	98,63%
Gesamt					
	1 Keim		54	53	98,15%
	2 Keime		11	11	100,00%
	3 Keime		1	3	33,33%
	Nur Histo		6	8	75,00%
Gleicher Keim		23			
	Gleicher Keim + 1 zusätzlicher Keim		3	5	60,00%
	Gleicher Keim + 2 zusätzliche Keime		0	2	0,00%
Totaler Keimwechsel		16			
<b>Infektsituation</b>	<b>negativ</b>		60	59	98,33%

Beim Blick auf die Tabellen scheint es so, als wären die Zahlen des KBB deutlich schlechter als die der OKM. Bedacht werden muss hierbei allerdings, dass die beiden Kohorten unterschiedlich groß sind und sich damit natürlich in der kleineren Kohorte eine kleine Änderung sehr viel stärker prozentual auswirkt als bei der größeren Kohorte aus der OKM. Die Belastung mit den Monokeimen ist mit Abstand die führende Form der Infektkonstellation und die 2-fach-Keime und 3-fach-Keime sind deutlich seltener, was die Behandlung natürlich wiederum deutlich leichter macht. Ebenfalls ist das Risiko einer Reinfektion deutlich geringer. Was allerdings deutlich auffällt ist die Zahl der totalen Keimwechsel von der Biopsie zur Revision. Im KBB trat dieser Fall nicht ein, dagegen ereignete sich ein Keimwechsel in der OKM in 16 Fällen. Das bedeutet, dass die gesamte Diagnostik der Stichinzision nicht korrekt war und die Patienten im Zweifel mit der falschen Antibiose behandelt worden sind, was wiederum im Falle eines einzeitigen Prothesenwechsels zu einer erneuten Infektion führen könnte. Genau diese Keimwechsel sind in der Diagnostik sehr gefürchtet. Die Bestimmung des zu Grunde liegenden Pathogens ist einer der wichtigsten Schritte in der Behandlung von periprothetischen Infektionen und sollte möglichst sicher durchgeführt werden. Hierbei

scheint die Technik der Stichinzisionsbiopsie allerdings deutliche Nachteile gegenüber der offenen Technik zu haben.

## 5.7 Schlussfolgerung

Betrachtet man nun alle Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die anfängliche Fragestellung, lässt sich für die histopathologischen Ergebnisse sagen, dass die Bewertungskriterien der Konsensusklassifikation der Bewertung der neutrophilen Granulozyten pro High Power Field mit dem Cut-off Wert von 5 überlegen ist. In dieser Arbeit reicht es zwar nicht für ein klar signifikantes Ergebnis, die Zahlen lassen aber vermuten, dass die Werte bei einer Studie mit einer größeren Kohorte in das Signifikanzniveau rutschen könnten. Die Sensitivität der Konsensusklassifikation liegt in dieser Arbeit um 8,45% höher als die der Klassifikation nach NG's / HPF. Viel wichtiger und interessanter ist aber die Tatsache, dass die Korrelation der histopathologischen Befunde der Konsensusklassifikation mit den mikrobiologischen Ergebnissen auch höher ist. Hier zeigt sich ein Vorteil von 9,95%. Diese Ergebnisse zeigen einen eindeutigen Trend, hin zum Vorteil für die detailliertere Konsensusklassifikation. In diesem Fall kann eine Empfehlung für das Bewertungsschema nach Krenn und Morawietz 2014 gegeben werden (Morawietz & Krenn, 2014).

Mikrobiologisch fällt auf, dass die Kontaminationsraten der Revisions-OP beider Techniken mit ca. 10% ungefähr gleich ist (KBB 9,68%; OKM 10,61%). Da die Technik der Revisions-OP in beiden Häusern gleich ist, war dies ein Ergebnis, das zu erwarten war. Bei der Biopsie hingegen verhält es sich ein wenig anders. Hier zeigte sich bei der offenen Biopsietechnik der KBB gar keine Kontamination und bei der perkutanen Stichinzisionsbiopsie der OKM lag eine Kontaminationsrate von 7,56% vor. Dies ist ein Ergebnis, welches durchaus von Interesse ist, da hier die wichtige Entscheidung der weiterführenden antibiotischen Therapie getroffen wird und für die effektive Heilung des Patienten unabdingbar ist. Die Kontamination der Stichinzisionsbiopsie erklärt sich am ehesten durch den deutlich kleineren Zugangsweg und die damit verbundenen Berührungen der Instrumente mit der umgebenden Haut und damit einer möglichen Quelle für Kontaminationen. Diesem Sachverhalt ist es ebenfalls zuzuschreiben, dass es bei der Auswertung pathogener Keime nach der Technik der OKM in 16 Fällen einen totalen Keimwechsel gegeben hat, was in diesem Setting eine der größtmöglichen Komplikationen darstellt und eine deutliche Gefahr für den Patienten bedeutet. Bei der offenen Biopsieentnahme des KBB findet sich kein Keimwechsel.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit die Frage nach den Unterschieden bezüglich der Sensitivität und Spezifität der mikrobiologischen Auswertung der beiden verschiedenen

Techniken gestellt. Die Sensitivität, welche hier als der deutlich wichtigere Parameter gesehen wird, ist bei der offenen Technik um 8,79% besser als bei der Technik per Stichinzision. Die Spezifität liegt dagegen um 2,46% niedriger als bei der Technik per Stichinzision. Da hier aber vor allem die Sensitivität wichtig ist, wird diese in Ihrer Wertigkeit höher angesehen und somit zeigt sich ein Vorteil der offenen Technik gegenüber der Stichinzision.

Vor allem ist aber interessant, dass bei der Biopsietechnik des KBB 14,34 % häufiger der gleiche pathogene Keim in der Biopsie und in der Revisions-OP gefunden wurden als in der Technik der OKM. Auch dieser Fakt wird als sehr wichtig gesehen, weil damit auch die grundlegende Therapieentscheidung für den Patienten getroffen wird und im Zweifel eine falsche Therapie eingeleitet wird, was wiederum zu erheblichen Komplikationen führen kann.

Es lässt sich also auf Grund dieser Arbeit eine Empfehlung hin zur offenen Technik der Biopsieentnahme geben, sowie die Empfehlung zu Bewertung der histopathologischen Proben nach Krenn und Morawietz 2014. Allerdings muss erwähnt werden, dass die Technik der offenen Biopsie zwar etwas vorteilhafter imponiert, jedoch auch hier insgesamt eine nicht zufriedenstellende Ergebniskonstellation vorliegt. Es sollten zusätzlich zu den histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungen noch weiterführende diagnostische Instrumente verwendet werden, um die Sensitivität und Spezifität deutlich zu steigern. Die aktuelle Literatur bietet einige Diagnoseparameter zur zusätzlichen Diagnostik und präoperativen Analytik zur Bestimmung der Therapierelevanten Eckpunkte bei einem Verdacht auf einen periprothetischen Infekt. Eine Möglichkeit besteht in der Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl (Cipriano et al., 2012; Dinneen et al., 2013).

Wenn der Algorithmus zur Diagnosestellung eines periprothetischen Infekts noch ausgebaut wird und sich die ergänzenden Untersuchungen in die Routinediagnostik einbinden lassen ist eine Überlegenheit und eine zufriedenstellende diagnostische Sicherheit der offenen Biopsietechnik zu erwarten.



## 5.8 Zusammenfassung

### **Einleitung:**

Der periprothetische Infekt ist eine der gefürchtetsten Komplikationen im Zusammenhang mit einer Hüft-Total-Endoprothese (Ludemann et al., 2015).

Der PPI kann sehr massive Auswirkungen auf den Patienten haben. Diese reichen von einfachen Schmerzen bis hin zum Tod (Laffer & Ruef, 2006; Perka & Haas, 2011).

Daher ist es angezeigt, den PPI suffizient zu behandeln. Dies setzt allerdings die Identifikation des, dem Infekt zu Grunde liegenden Pathogens voraus (Frommelt, 2006).

Für diese Identifikation wird einzig die Aspiration und mikrobiologische Aufbereitung von Gelenkflüssigkeit als Goldstandard angesehen (Frommelt, 2008).

Allerdings muss auch bei einer erfolglosen oder negativen Punktion der Pathogen identifiziert werden. Dies geschieht mittels einer Probenentnahme.

Diese Arbeit versucht zu klären, ob im Hinblick auf die mikrobiologischen und histopathologischen Befunde eine Überlegenheit von einer der beiden Methoden, die hier verglichen werden, existiert.

### **Material und Methoden:**

Anhand von den Hauptdiagnosen und entsprechenden OPS-Codes wurden die Kohorten in den beiden Kliniken aus dem KIS gefiltert. Dadurch ergaben sich im Klinikum Bad Bramstedt eine Kohorte von 32 Fällen, die konsequent mit der offenen Biopsiemethode behandelt wurden und in der Orthopädischen Klinik Markgröningen eine Kohorte von 132 Fällen die konsequent mit der perkutanen Stichinzisionsbiopsie behandelt wurden. Die mikrobiologischen Proben wurden als positiv gewertet, wenn in mindestens 2 unabhängigen Proben der gleiche Pathogen nachgewiesen werden konnte. Die histopathologischen Proben des KBB wurden nach der Konsensusklassifikation von Krenn und Morawietz bewertet und die Proben aus der OKM nach den neutrophilen Granulozyten pro high-power field.

Es wurden jeweils die Ergebnisse der Biopsie mit denen der Revisions-OP verglichen.

### **Ergebnisse:**

Die Demographie der beiden Kohorten ergab keinen signifikanten Unterschied. Somit sind die Kohorten als gleichwertig zu betrachten. Die Sensitivität der mikrobiologischen Untersuchung der Proben, die mit Hilfe der offenen Biopsietechnik entnommen wurden, liegt bei 80%, die Spezifität bei 68,75%. Für die Mikrobiologie der perkutanen Stichinzision wurde eine Sensitivität von 71,21% und eine Spezifität von ebenfalls

71,21% gefunden. Die histopathologischen Ergebnisse zeigen für die offene Technik eine Sensitivität von 69,23% und eine Spezifität von 93,75%. Für die Histologie der perkutanen Stichinzision liegen für die Sensitivität Werte von 60,78% und 92,59% für die Spezifität vor. In der OKM korrelieren die Ergebnisse der Biopsie in 75% der Fälle mit denen der Revision. Im KBB ist dies in 71,88% der Fall. Die Korrelation der gleichen Pathogene in der Biopsie und der Revision in der OKM liegt bei 59,85%, im KBB dagegen bei 74,19%.

### **Schlussfolgerung:**

Betrachtet man nun alle Ergebnisse dieser Arbeit in Bezug auf die anfängliche Fragestellung, lässt sich für die histopathologischen Ergebnisse sagen, dass die Konsensusklassifikation der Bewertung der NG's/HPF überlegen ist. In dieser Studie reicht es zwar nicht für ein klar signifikantes Ergebnis, die Zahlen lassen aber vermuten, dass die Werte bei einer Studie mit einer größeren Kohorte sich in das Signifikanzniveau verändern könnte. Sowohl die Sensitivität als auch die Korrelation mit den mikrobiologischen Ergebnissen ist bei der Konsensusklassifikation höher. In Bezug auf die Technik der Entnahme der Proben kann in dieser Arbeit kein Hinweis auf eine Auswirkung der Ergebnisse auf Grund der Technik erkannt werden.

Mikrobiologisch fällt auf, dass es bei der Biopsietechnik der OKM eine Kontaminationsrate von 7,56% gab, die im KBB nicht gefunden wurde. Ebenfalls gab es in der OKM in 16 Fällen einen kompletten Keimwechsel von der Biopsie zur Revision, was im KBB ebenfalls nicht der Fall war. Auch die Korrelation der gleichen Pathogene in der Biopsie und in der Revision sind im KBB knapp 15% besser. Die Sensitivität ist knapp 9% höher, zu Gunsten des KBB. Somit kann eine Empfehlung hin zur offenen Biopsieentnahme erfolgen, auch wenn es keine statistisch signifikanten Differenzen gibt, so zeigen die Zahlen doch einen eindeutigen Trend.

## 5.9 Abstract

### **Introduction:**

A prosthetic joint infection (PJI) is one of the most dreaded complications associated with total hip arthroplasty (Ludemann et al., 2015).

PJI can have a very massive impact on the patient. These range from simple pains to death (Laffer & Ruef, 2006; Perka & Haas, 2011). Therefore, it is uttermost important to treat the PJI sufficiently. However, this requires the identification of the pathogen underlying the infection (Frommelt, 2006). For this identification only the aspiration and microbiological preparation of synovial fluid is regarded as the gold standard (Frommelt, 2008). However, even with an unsuccessful or negative aspiration the pathogen must be identified. This is done by means of a tissue-sampling. Therefore, this study aims to identify whether a superiority in terms of microbiological and histopathological findings superiority of one of the two here compared tissue-sampling methods exists.

### **Material and methods:**

Based on the main diagnoses and corresponding OPS codes, the cohorts in the two hospitals were filtered out of the operating hospital system. This resulted in a cohort of 32 cases at Klinikum Bad Bramstedt that were treated consecutively with the open biopsy technique and a cohort of 132 cases in the Orthopädischen Klinik Markgröningen which were sampled using a percutaneous incision biopsy technique.

The microbiological samples were considered positive if the same pathogen could be detected in at least 2 independent samples.

The histopathological samples of the KBB were evaluated according to the consensus classification of Krenn and Morawietz and the samples from the OKM by the neutrophil granulocytes per high power field method.

In each case the results of the biopsies were compared with those of the revision surgery samples.

### **Results:**

The demographics of the two cohorts revealed no significant difference. Thus, the cohorts should be considered equivalent. The sensitivity of the microbiological examination of the samples taken with the open biopsy technique was 80%, the specificity was at 68.75%. For the microbiology of the percutaneous incision biopsy technique, a sensitivity of 71.21% and a specificity of 71.21% were identified. The histopathological results demonstrate a sensitivity of 69.23% and a specificity of 93.75% for the open technique. For the percutaneous incision technique, the sensitivity value

was at 60.78% and at 92.59% for the specificity. In OKM, the results of the biopsy samples correlate in 75% of cases correlate with those of the revision samples. In KBB this was the case in 71.88%. The correlation of the same pathogens in the biopsy and the revision stages in the OKM was 59.85%, in the KBB on the other hand 74.19%.

**Conclusion:**

The results of this study demonstrate in regard to the histopathological results that the consensus classification is superior to the evaluation of NG's/HPF. Though this study does not provide a significant result, but the outcomes suggest that the values in a study with a larger cohort would reach levels of significance. The sensitivity and the correlation with the microbiological results are higher in the consensus classification. In the microbiological assessment, a contamination rate was only identified for OKM group, which was 7.56%. Furthermore, also in the OKM there were in 16 cases with a complete pathogen change from the biopsy to the revision stage in the OKM group and no case in the KBB group. The correlation of the same pathogens in biopsy and revision stages are by about 15% better for the KBB group. The sensitivity is approximately 9% higher in favor of KBB group. Despite no statistically significant differences, the results demonstrate a trend in favor towards the open biopsy sampling technique in regard to identifying a PJI and its pathogen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Ali, F., Wilkinson, J. M., Cooper, J. R., Kerry, R. M., Hamer, A. J., Norman, P., & Stockley, I. (2006). Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 21(2), 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.05.027>
- Arnold, S., & Meurer, A. (2013). [Intra-articular punctures and injections]. *Orthopade*, 42(12), 1075-1086. <https://doi.org/10.1007/s00132-013-2204-z> (Intraartikuläre Punktionen und Injektionen.)
- Atkins, B. L., Athanasou, N., Deeks, J. J., Crook, D. W., Simpson, H., Peto, T. E., . . . Berendt, A. R. (1998). Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*, 36(10), 2932-2939.
- Berstock, J. R., Beswick, A. D., Lenguerrand, E., Whitehouse, M. R., & Blom, A. W. (2014). Mortality after total hip replacement surgery: A systematic review. *Bone Joint Res*, 3(6), 175-182. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.36.2000239>
- Bizot, P., Nizard, R., Lerouge, S., Prudhommeaux, F., & Sedel, L. (2000). Ceramic/ceramic total hip arthroplasty. *J Orthop Sci*, 5(6), 622-627.
- Bori, G., Munoz-Mahamud, E., Garcia, S., Mallofre, C., Gallart, X., Bosch, J., . . . Soriano, A. (2011). Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. *Mod Pathol*, 24(4), 579-584. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.219>
- Bozic, K. J., Kurtz, S. M., Lau, E., Ong, K., Vail, T. P., & Berry, D. J. (2009). The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am*, 91(1), 128-133. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00155>
- Bozic, K. J., Lau, E., Kurtz, S., Ong, K., Rubash, H., Vail, T. P., & Berry, D. J. (2012). Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am*, 94(9), 794-800. <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00072>
- Bozic, K. J., & Rubash, H. E. (2004). The painful total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*(420), 18-25.
- Bozic, K. J., Ward, D. T., Lau, E. C., Chan, V., Wetters, N. G., Naziri, Q., . . . Della Valle, C. J. (2014). Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip arthroplasty: a case control study. *J Arthroplasty*, 29(1), 154-156. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.015>

- Charnley, J. (1960a). Surgery of the hip-joint: present and future developments. *Br Med J*, 1(5176), 821-826.
- Charnley, J. (1960b). The lubrication of animal joints in relation to surgical reconstruction by arthroplasty. *Ann Rheum Dis*, 19, 10-19.
- Charnley, J. (1961). Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet*, 1(7187), 1129-1132.
- Charnley, J. (1964). The Bonding of Prostheses to Bone by Cement. *J Bone Joint Surg Br*, 46, 518-529.
- Cipriano, C. A., Brown, N. M., Michael, A. M., Moric, M., Sporer, S. M., & Della Valle, C. J. (2012). Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am*, 94(7), 594-600. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01318>
- Corona, P., Gil, E., Guerra, E., Soldado, F., Amat, C., Flores, X., & Pigrau, C. (2012). Percutaneous interface biopsy in dry-aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. *Int Orthop*, 36(6), 1281-1286. <https://doi.org/10.1007/s00264-011-1418-0>
- Costerton, J. W., Geesey, G. G., & Cheng, K. J. (1978). How bacteria stick. *Sci Am*, 238(1), 86-95.
- Costerton, J. W., Stewart, P. S., & Greenberg, E. P. (1999). Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 284(5418), 1318-1322.
- Cramer, J., Ekkernkamp, A., & Ostermann, P. A. (2001). The infected endoprosthesis with the example of the hip joint endoprosthesis. An increasing danger to patient and society. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*, 95(3), 195-201. (Die infizierte Endoprothese am Beispiel der Huftendoprothese. Eine zunehmende Gefahr für Patient und Gesellschaft.)
- Dinneen, A., Guyot, A., Clements, J., & Bradley, N. (2013). Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J*, 95-B(4), 554-557. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B4.30388>
- Fink, B., Gebhard, A., Fuerst, M., Berger, I., & Schafer, P. (2013). High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res*, 471(3), 956-964. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2474-5>
- Fink, B., Schafer, P., & Frommelt, L. (2012). Logistic requirements and biopsy of periprosthetic infections: what should be taken into consideration? *Orthopade*, 41(1), 15-19. <https://doi.org/10.1007/s00132-011-1836-0> (Logistische Voraussetzungen und Probenentnahme bei periprothetischen Infektionen: Was muss beachtet werden?)

- Fischer, L. P., Planchamp, W., Fischer, B., & Chauvin, F. (2000). The first total hip prostheses in man (1890 - 1960). *Hist Sci Med*, 34(1), 57-70. (Les premières prothèses articulaires de la hanche chez l'homme (1890-1960).)
- Frommelt, L. (2006). Principles of systemic antimicrobial therapy in foreign material associated infection in bone tissue, with special focus on periprosthetic infection. *Injury*, 37 Suppl 2, S87-94. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.014>
- Frommelt, L. (2008). Aspiration of joint fluid for detection of the pathogen in periprosthetic infection. *Orthopade*, 37(10), 1027-1034; quiz 1035-1026. <https://doi.org/10.1007/s00132-008-1345-y> (Gelenkpunktat und Erregernachweis bei periprothetischer Infektion.)
- Frommelt, L. (2009). Diagnosis and treatment of foreign-body-associated infection in orthopaedic surgery. *Orthopade*, 38(9), 806-811. <https://doi.org/10.1007/s00132-009-1450-6> (Diagnostik und Therapie implantatassoziiierter Infekte.)
- Gillespie, W. J. (1990). Infection in total joint replacement. *Infect Dis Clin North Am*, 4(3), 465-484.
- Giulieri, S. G., Graber, P., Ochsner, P. E., & Zimmerli, W. (2004). Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection*, 32(4), 222-228. <https://doi.org/10.1007/s15010-004-4020-1>
- Gluck, T. (1890). Autoplastik-Transplantation-Implantation von Fremdkörpern. *Berliner klinische Wochenschrift*, 19.
- Harrasser, N., & Harnoss, T. (2012). Prevention of periprosthetic joint infections. *Wien Med Wochenschr*, 162(5-6), 115-120. <https://doi.org/10.1007/s10354-011-0043-2> (Prävention periprothetischer Gelenksinfektionen.)
- Harrasser, N., Liska, F., Gradl, G., & von Eisenhart-Rothe, R. (2011a). Periprosthetic joint infection: diagnosis and treatment. *MMW Fortschr Med*, 153(44), 43-45. (Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie. Drei Wochen nach Infektbeginn muss die Endoprothese raus.)
- Harrasser, N., Liska, F., Gradl, G., & von Eisenhart-Rothe, R. (2011b). [Periprosthetic joint infection: diagnosis and treatment]. *MMW Fortschr Med*, 153(44), 43-45. (Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie. Drei Wochen nach Infektbeginn muss die Endoprothese raus.)
- Jansen, E., Nevalainen, P., Eskelinen, A., Huotari, K., Kalliovalkama, J., & Moilanen, T. (2012). Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am*, 94(14), e101. <https://doi.org/10.2106/JBJS.J.01935>

- Jansson, V., Steinbruck, A. & Hassenpflug, J. 2016. What can we learn in future from the data of the German Arthroplasty Registry (EPRD) in comparison to other registries?. *Unfallchirurg*, 119, 488-92.
- Judet, J., & Judet, R. (1950). The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. *J Bone Joint Surg Br*, 32-B(2), 166-173.
- Karbysheva, S., Yermak, K., Grigoricheva, L., Renz, N., Perka, C. & Trampuz, A. 2020. Synovial Fluid d-Lactate-A Novel Pathogen-Specific Biomarker for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*, 35, 2223-2229 e2.
- Labek, G., Thaler, M., Janda, W., Agreiter, M., & Stockl, B. (2011). Revision rates after total joint replacement: cumulative results from worldwide joint register datasets. *J Bone Joint Surg Br*, 93(3), 293-297. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B3.25467>
- Laffer, R., & Ruef, C. (2006). Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *Z Rheumatol*, 65(1), 12, 14-17. <https://doi.org/10.1007/s00393-005-0016-1> (Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen.)
- Laffer, R. R., Graber, P., Ochsner, P. E., & Zimmerli, W. (2006). Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect*, 12(5), 433-439. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01378.x>
- Learmonth, I. D., Young, C., & Rorabeck, C. (2007). The operation of the century: total hip replacement. *Lancet*, 370(9597), 1508-1519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60457-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60457-7)
- Lonner, J. H., Desai, P., Dicesare, P. E., Steiner, G., & Zuckerman, J. D. (1996). The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 78(10), 1553-1558.
- Ludemann, C. M., Schutze, N., & Rudert, M. (2015). Diagnosis of periprosthetic hip infections. *Oper Orthop Traumatol*, 27(3), 237-250; quiz 251. <https://doi.org/10.1007/s00064-015-0362-3> (Diagnostik der infizierten Huftendoprothese.)
- Matthews, P. C., Berendt, A. R., McNally, M. A., & Byren, I. (2009). Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ*, 338, b1773. <https://doi.org/10.1136/bmj.b1773>
- McKee, G. K. (1970). Development of total prosthetic replacement of the hip. *Clin Orthop Relat Res*, 72, 85-103.
- McKee, G. K., & Watson-Farrar, J. (1966). Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *J Bone Joint Surg Br*, 48(2), 245-259.



- Merx, H., Dreinhofer, K. E., & Gunther, K. P. (2007). Socioeconomic relevance of osteoarthritis in Germany. *Z Orthop Unfall*, 145(4), 421-429. <https://doi.org/10.1055/s-2007-965552> (Sozialmedizinische Bedeutung der Arthrose in Deutschland.)
- Miyamae, Y., Inaba, Y., Kobayashi, N., Choe, H., Yukizawa, Y., Ike, H., & Saito, T. (2013). Different diagnostic properties of C-reactive protein, real-time PCR, and histopathology of frozen and permanent sections in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Acta Orthop*, 84(6), 524-529. <https://doi.org/10.3109/17453674.2013.862460>
- Montin, L., Leino-Kilpi, H., Suominen, T., & Lepisto, J. (2008). A systematic review of empirical studies between 1966 and 2005 of patient outcomes of total hip arthroplasty and related factors. *J Clin Nurs*, 17(1), 40-45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.01944.x>
- Moore, A. T. (1952). Metal hip joint; a new self-locking vitallium prosthesis. *South Med J*, 45(11), 1015-1019.
- Morawietz, L., & Krenn, V. (2014). The spectrum of histomorphological findings related to joint endoprosthetics. *Pathologe*, 35 Suppl 2, 218-224. <https://doi.org/10.1007/s00292-014-1976-1> (Das Spektrum histopathologischer Veränderungen in endoprothetisch versorgten Gelenken.)
- Morawietz, L., Tiddens, O., Mueller, M., Tohtz, S., Gansukh, T., Schroeder, J. H., . . . Krenn, V. (2009). Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology*, 54(7), 847-853. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x>
- Muhlhofer H.M, S. J., Gollwitzer H. (2015). The diagnostic pathway of prosthetic joint infection. The standard and new concepts. *OUP*, 10, 469-473. <https://doi.org/10.3238/oup.2015.0469-0473>
- Muller, M., Morawietz, L., Hasart, O., Strube, P., Perka, C., & Tohtz, S. (2008). Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*, 3, 31. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-3-31>
- Mulroy, R. D., Jr., & Harris, W. H. (1990). The effect of improved cementing techniques on component loosening in total hip replacement. An 11-year radiographic review. *J Bone Joint Surg Br*, 72(5), 757-760.
- Nunley, R. M., Ruh, E. L., Zhang, Q., Della Valle, C. J., Engh, C. A., Jr., Berend, M. E., . . . Barrack, R. L. (2011). Do patients return to work after hip arthroplasty surgery.

- J Arthroplasty*, 26(6 Suppl), 92-98 e91-93.  
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.03.038>
- Ong, K. L., Kurtz, S. M., Lau, E., Bozic, K. J., Berry, D. J., & Parvizi, J. (2009). Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty*, 24(6 Suppl), 105-109. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.04.027>
- Pandey, R., Berendt, A. R., & Athanasou, N. A. (2000). Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg*, 120(10), 570-574.
- Pandey, R., Drakoulakis, E., & Athanasou, N. A. (1999). An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol*, 52(2), 118-123.
- Parvizi, J., Gehrke, T., & International Consensus Group on Periprosthetic Joint, I. (2014). Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*, 29(7), 1331. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.03.009>
- Parvizi, J., Zmistowski, B., Berbari, E. F., Bauer, T. W., Springer, B. D., Della Valle, C. J., . . . Zalavras, C. G. (2011). New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*, 469(11), 2992-2994. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2102-9>
- Perka, C., & Haas, N. (2011). Periprosthetic infection. *Chirurg*, 82(3), 218-226. <https://doi.org/10.1007/s00104-010-2014-3> (Periprothetische Infektion.)
- Pfizner, T., Krockner, D., Perka, C., & Matziolis, G. (2008). C-reactive protein. An independent risk factor for the development of infection after primary arthroplasty. *Orthopade*, 37(11), 1116-1120. <https://doi.org/10.1007/s00132-008-1342-1> (Das C-reaktive Protein. Ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Infekts nach Primarendoprothetik.)
- Pohlig, F., Muhlhofer, H. M., Lenze, U., Lenze, F. W., Suren, C., Harrasser, N., . . . Schauwecker, J. (2017). Diagnostic accuracy of arthroscopic biopsy in periprosthetic infections of the hip. *Eur J Med Res*, 22(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0246-0>
- Renz, N., Cabric, S., Janz, V., & Trampuz, A. (2015). [Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation]. *Orthopade*, 44(12), 942-945. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3192-y> (Sonikation in der Diagnostik periprothetischer Infektionen : Stellenwert und praktische Umsetzung.)

- Renz, N., & Trampuz, A. (2015). Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie [journal article]. *Orthopädie & Rheuma*, 18(6), 20-28. <https://doi.org/10.1007/s15002-015-0779-y>
- Semlitsch, M., & Willert, H. G. (1995). Implant materials for hip endoprotheses: old proofs and new trends. *Arch Orthop Trauma Surg*, 114(2), 61-67.
- Spangehl, M. J., Masri, B. A., O'Connell, J. X., & Duncan, C. P. (1999). Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*, 81(5), 672-683.
- Steinbrück, A., Grabein, B., & Müller. (2012). Low-Grade-Protheseninfektionen: Der Weg zur richtigen Diagnose. *P. Orthop. Rheuma*, 15(5), 46-50. <https://doi.org/10.1007/s15002-012-0250-2>
- Tande, A. J., & Patel, R. (2014). Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*, 27(2), 302-345. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13>
- Trampuz, A., & Zimmerli, W. (2005). Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*, 135(17-18), 243-251. <https://doi.org/2005/17/smw-10934>
- Urquhart, D. M., Hanna, F. S., Brennan, S. L., Wluka, A. E., Leder, K., Cameron, P. A., . . . Cicuttini, F. M. (2010). Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*, 25(8), 1216-1222 e1211-1213. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.08.011>
- Vanhegan, I. S., Malik, A. K., Jayakumar, P., Ul Islam, S., & Haddad, F. S. (2012). A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff. *J Bone Joint Surg Br*, 94(5), 619-623. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B5.27073>
- Vissers, M. M., Bussmann, J. B., Verhaar, J. A., Arends, L. R., Furlan, A. D., & Reijman, M. (2011). Recovery of physical functioning after total hip arthroplasty: systematic review and meta-analysis of the literature. *Phys Ther*, 91(5), 615-629. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100201>
- Wessinghage, D. (1991). Themistocles Gluck. 100 years artificial joint replacement. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 129(5), 383-388. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040261> (Themistocles Gluck. 100 Jahre künstlicher Gelenkersatz.)
- Wiles, P. (1958). The surgery of the osteoarthritic hip. *Br J Surg*, 45(193), 488-497.
- Winkler, T., Trampuz, A., Hardt, S., Janz, V., Kleber, C., & Perka, C. (2014). Periprothetische Infektion after hip arthroplasty. *Orthopade*, 43(1), 70-78. <https://doi.org/10.1007/s00132-013-2132-y> (Periprothetische Infektion nach Hüftendoprothetik.)

- Wodtke, J., & Lohr, J. F. (2008). The infected implant. *Orthopade*, 37(3), 257-267; quiz 268-259. <https://doi.org/10.1007/s00132-008-1216-6> (Das infizierte Implantat.)
- Workgroup Convened by the Musculoskeletal Infection, S. (2011). New definition for periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*, 26(8), 1136-1138. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.09.026>
- Zimmerli, W. (2015). Orthopaedic implant-associated infections: Update of antimicrobial therapy. *Orthopade*, 44(12), 961-966. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3184-y> (Orthopadische implantatassoziierte Infektionen : Update zur Antibiotikatherapie.)
- Zimmerli, W., Trampuz, A., & Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*, 351(16), 1645-1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>
- Zimmerli, W., Waldvogel, F. A., Vaudaux, P., & Nydegger, U. E. (1982). Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis*, 146(4), 487-497.
- Zweymuller, K., Zhuber, K., & Locke, H. (1977). A metal-ceramic composite endoprosthesis for total hip replacement. *Wien Klin Wochenschr*, 89(16), 548-551. (Eine Metall-Keramik-Verbundprothese für den Hüftgelenksersatz.)

## 7. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ALGORITHMUS ZUR DATENERHEBUNG ANHAND VON DIAGNOSE UND OPS - CODE .....	18
ABBILDUNG 2: ERGEBNISSE DER GEWEBEPROBEN UND KEIMVERTEILUNG DER MIKROBIOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER BIOPSIE IM KBB.....	29
ABBILDUNG 3: ERGEBNISSE DER HISTOPATHOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER BIOPSIE IM KBB .....	30
ABBILDUNG 4: ERGEBNISSE DER GEWEBEPROBEN UND KEIMVERTEILUNG DER MIKROBIOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER REVISION IM KBB .....	31
ABBILDUNG 5: ERGEBNISSE DER HISTOPATHOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER REVISION IM KBB .....	32
ABBILDUNG 6: KORRELATION DER ERGEBNISSE AUS DEM KBB .....	34
ABBILDUNG 7: ERGEBNISSE DER GEWEBEPROBEN UND KEIMVERTEILUNG DER MIKROBIOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER BIOPSIE IM OKM.....	36
ABBILDUNG 8: ERGEBNISSE DER HISTOPATHOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER BIOPSIE IM OKM .....	38
ABBILDUNG 9: ERGEBNISSE DER GEWEBEPROBEN UND KEIMVERTEILUNG DER MIKROBIOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER REVISION IM OKM .....	39
ABBILDUNG 10: ERGEBNISSE DER HISTOPATHOLOGISCHEN AUSWERTUNG DER REVISIONS- OP IM OKM .....	41
ABBILDUNG 11: KORRELATION DER ERGEBNISSE AUS DER OKM .....	42
ABBILDUNG 12: STATISTISCHE AUSWERTUNG AUS DEM KBB & OKM.....	44

## 8. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: DEFINITION EINER PPI NACH ZIMMERLI ET AL. 2004 .....	9
TABELLE 2: DEFINITION EINER PPI NACH DEN VORGABEN DER MSIS VON 2011 .....	10
TABELLE 3: ANGEPASSTE DEFINITION EINER PPI VON 2014 NACH DEN VORGABEN DER MSIS VON 2011 .....	11
TABELLE 4: ERLÄUTERUNGEN ZU DIAGNOSE UND OPS - CODE.....	18
TABELLE 5: VERTEILUNG UND ANZAHL DER GEWONNENEN GEWEBEPROBEN.....	22
TABELLE 6: HISTOLOGISCHE EINTEILUNG DER PERIPROTHETISCHEN MEMBRAN NACH KRENN .....	23
TABELLE 7: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS BEIDER KOHORTEN .....	25
TABELLE 8: GESCHLECHTERVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS BEIDER KOHORTEN	25
TABELLE 9: PRIMÄR IMPLANTIERTE TEP'S IN BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVEN.....	26
TABELLE 10: STANDZEITEN DER PROTHESEN IN BEIDEN PATIENTENKOLLEKTIVEN .....	27
TABELLE 11: LOCKERUNGEN DER PROTHESEN BEIDER PATIENTENKOLLEKTIVE .....	27
TABELLE 12: PERIPROTHETISCHER INFEKT IN DER VORGESCHICHTE BEIDER PATIENTENKOLLEKTIVE .....	28
TABELLE 13: KEIMVERTEILUNG AUS DEN GEWEBEPROBEN DER BIOPSIE IM KBB .....	29
TABELLE 14: KEIMVERTEILUNG AUS DEN GEWEBEPROBEN DER REVISION IM KBB.....	32
TABELLE 15: KEIMVERTEILUNG AUS DEN GEWEBEPROBEN DER BIOPSIE IM OKM .....	37
TABELLE 16: KEIMVERTEILUNG AUS DEN GEWEBEPROBEN DER BIOPSIE IM OKM .....	40
TABELLE 17: KORRELATION DER ERGEBNISSE AUS DEM KBB & OKM.....	45
TABELLE 18: GEGENÜBERSTELLUNG DER KEIMVERTEILUNG AUS DEN BIOPSIEN AUS OKM & KBB .....	48
TABELLE 19: ÜBERSICHT DER HISTOPATHOLOGISCH RELEVANTEN ERGEBNISSE AUS DEM KBB & OKM.....	50
TABELLE 20: ÜBERSICHT DER MIKROBIOLOGISCH RELEVANTEN ERGEBNISSE AUS DEM KBB & OKM .....	52
TABELLE 21: ÜBERSICHT ÜBER DIE KEIMSITUATION IM KBB.....	53
TABELLE 22: ÜBERSICHT ÜBER DIE KEIMSITUATION IN DER OKM .....	54

## 9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Anfertigung und Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Andreas Niemeier, PD Dr. Maciej Simon und Dr. André Strahl für die ausgezeichnete Betreuung und die enorme Unterstützung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Bernd Fink bedanken, der mich im Rahmen meiner Dissertation bei der Akquise von wichtigen Daten unterstützt hat.

Nicht zuletzt muss ich zudem meiner Frau, Janina Beyersdorff, meinen tiefen Dank aussprechen, die meine Dissertation durch ihre Unterstützung und Geduld möglich gemacht hat.

Für die Durchsicht danke ich meinen Eltern Wolfgang und Gabriele Beyersdorff.

Meinen Eltern, sowie Freunden danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

## **10. Lebenslauf**

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt**



## 11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

Julian Beyersdorff