

Aus der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik
Klinik für Unfall – und Wiederherstellungschirurgie
an der Universität Tübingen

Klinische und mikrobiologische Ergebnisse in der septischen
Revisionsendoprothetik

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Leitmann, Anne Kathrin

2019

Dekan: Professor I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Stöckle

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Willmann

Tag der Disputation: 17.07.2019

Meiner Familie

und Basti

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis.....	- 4 -
2	Abkürzungsverzeichnis	- 7 -
3	Abbildungsverzeichnis.....	- 8 -
4	Tabellenverzeichnis.....	- 9 -
5	Einleitung.....	- 10 -
5.1	Epidemiologie.....	- 10 -
5.2	Anatomie: Gelenke	- 11 -
5.2.1	Das Kniegelenk (Articulatio genus)	- 11 -
5.2.2	Das Hüftgelenk (Articulatio coxae)	- 12 -
5.3	Pathologie.....	- 13 -
5.4	Die endoprothetische Gelenkversorgung.....	- 15 -
5.4.1	Material und Implantationstechnik	- 15 -
5.4.2	Verankerungstechnik	- 16 -
5.5	Die Revisionsendoprothetik	- 18 -
5.5.1	Die septische Revisionsendoprothetik.....	- 20 -
5.6	Hintergrund und Fragestellung.....	- 22 -
6	Material und Methoden	- 23 -
6.1	Patientenkollektiv	- 23 -
6.2	Methodik	- 24 -
6.3	Auswertung	- 25 -
6.3.1	Kategorisierung der erhobenen Daten	- 25 -
6.3.2	Auswertung der diagnostischen Maßnahmen.....	- 27 -
6.3.3	Einteilung der Infektionen.....	- 27 -
7	Ergebnisse.....	- 30 -
7.1	Ergebnisse der Patientendaten	- 30 -
7.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung, betroffene Gelenke	- 30 -
7.1.2	Alter der Patienten bei Primärimplantation	- 32 -
7.1.3	Indikation für die endoprothetische Gelenkversorgung.....	- 33 -
7.2	Auswertung der Begleiterkrankungen	- 34 -
7.2.1	Typische Begleiterkrankungen des „älteren Patienten“	- 34 -
7.2.2	Perioperative Anämie.....	- 36 -
7.2.3	Sonstiges.....	- 36 -
7.3	Ergebnisse der Operationsdaten	- 37 -
7.3.1	Krankenhaus der Primärimplantation.....	- 37 -
7.3.2	Standzeiten der Prothesen.....	- 38 -
7.3.3	Primärtherapie in der BG Unfallklinik Tübingen	- 38 -
7.3.4	Operatives Outcome	- 39 -
7.3.5	Summe der operativen Maßnahmen	- 40 -
7.4	Erregernachweise	- 41 -
7.4.1	Keimspektrum	- 43 -
7.5	Arbeitsdiagnosen und Infektionsverlauf	- 45 -

7.6	Auswertung der bildgebenden Diagnostik	- 46 -
7.6.1	Röntgen / CT / MRT	- 46 -
7.6.2	Szintigraphie	- 47 -
7.7	Auswertung der mikrobiologischen Diagnostik	- 48 -
7.7.1	Intraoperativer Abstrich und mikrobiologische Untersuchung	- 50 -
7.7.2	PCR intraoperativ gewonnener Proben	- 52 -
7.7.3	Sonikation explantierter Endoprothesen	- 55 -
7.7.4	Vergleich der mikrobiologischen Ergebnisse bei Prothesenexplantation und Reimplantation	- 57 -
8	Diskussion	- 59 -
8.1	Diskussion der Patientendaten	- 60 -
8.1.1	Diskussion der Alters- und Geschlechtsverteilung	- 60 -
8.1.2	Indikation der primären Endoprothetik	- 61 -
8.2	Diskussion des Risikos durch Komorbiditäten	- 62 -
8.2.1	Diabetes mellitus	- 62 -
8.2.2	Adipositas	- 63 -
8.2.3	Mangelernährung	- 64 -
8.2.4	Nierenerkrankungen	- 65 -
8.2.5	Suchterkrankungen	- 66 -
8.2.6	Rheumatologische Grunderkrankung / Immunsuppression / DMAD	- 67 -
8.2.7	Orale Hygiene	- 68 -
8.2.8	Perioperative Anämie	- 69 -
8.2.9	Sonstige Begleiterkrankungen	- 70 -
8.3	Diskussion der Operationsdaten	- 71 -
8.3.1	Klinik der Primärimplantation	- 71 -
8.3.2	Diskussion der Prothesenstandzeiten	- 71 -
8.3.3	Diskussion der Therapie in der BG-Unfallklinik Tübingen und des operativen Outcomes	- 72 -
8.3.4	Diskussion der Summe der operativen Maßnahmen	- 74 -
8.4	Die periprothetische Infektion	- 76 -
8.4.1	Definition	- 76 -
8.4.2	Diskussion des Erregerspektrums	- 77 -
8.4.3	Diskussion der Arbeitsdiagnosen und des Infektionsverlaufs anhand der Pathogenese - 78 -	
8.4.4	Low-grade Infektion	- 82 -
8.4.5	Der Biofilm	- 82 -
8.5	Diskussion der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik	- 84 -
8.5.1	Röntgen, CT, MRT	- 84 -
8.5.2	Szintigraphie, PET-CT	- 85 -
8.6	Diskussion der mikrobiologischen Diagnostik	- 86 -
8.6.1	Kulturen intraoperativer Abstriche	- 87 -
8.6.2	PCR- Diagnostik	- 89 -
8.6.3	Sonikation der explantierten Prothese	- 91 -
9	Zusammenfassung	- 95 -

10	Erklärung zum Eigenanteil	- 97 -
11	Bibliografie	- 97 -
12	Danksagung	- 102 -
13	Lebenslauf	- 104 -

2 Abkürzungsverzeichnis

AB	Antibiotikum
AR	Absolute Risikoreduktion
BGU	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen
CCD	Caput-Collum-Diaphysen(-Winkel)
CI	Confidence interval
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
DRG	Diagnosis related Groups
ESBL	Extended-Spectrum-Beta-Lactamase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HEP	Hemi-Endo-Prothese
HR	Hazard Ratio
KIS	Krankenhausinformationssystem
Mr. Staph.	Multiresistenter Staphylokokkus ...
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
OR	Odds Ratio
PCR	Polymerase chain reaction / Polymerase-Kettenreaktion
PET	Positronen Emmissions Tomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
PPI	Periprothetische Infektion
RR	Relative Risikoreduktion
TEP	Total-Endo-Prothese
WHO	World Health Organisation

3 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 3: ALTERSVERTEILUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	DARGESTELLT IST DIE PROZENTUALE ALTERSVERTEILUNG ALLER PATIENTEN IN 5-JAHRES SCHRITTEN	- 30 -
ABBILDUNG 4: ALTERSVERTEILUNG DER PATIENTEN BEI THERAPIEBEGINN IN DER BG UNFALLKLINIK TÜBINGEN, UNTERTEILT NACH GESCHLECHT.	DARGESTELLT IST DIE PROZENTUALE ALTERSVERTEILUNG DER WEIBLICHEN UND MÄNNLICHEN PATIENTEN IN 5-JAHRES SCHRITTEN ANTEILIG AM GESAMTKOLLEKTIV ZUM ZEITPUNKT DER ERSTEN THERAPEUTISCHEN MAßNAHME IN DER BG UNFALLKLINIK TÜBINGEN.....	- 31 -
ABBILDUNG 5: HÄUFIGKEIT DER BETROFFENEN GELENKE UNTERTEILS NACH GESCHLECHT	DARGESTELLT SIND DIE ABSOLUTZAHLEN INFIZIERTER GELENKE UNTERTEILS NACH GESCHLECHTERN.	- 31 -
ABBILDUNG 6: ALTER BEI PRIMÄRIMPLANTATION DER ENDOPROTHESE	DARGESTELLT IST DAS DURCHSCHNITTLICHE ALTER DER PATIENTEN IN JAHREN, UNTERTEILT NACH GESCHLECHT UND BETROFFENEM GELENK.....	- 32 -
ABBILDUNG 7:	INDIKATION DER PRIMÄRIMPLANTATION EINER ENDOPROTHESE DARGESTELLT SIND DIE ABSOLUTZAHLEN DER ANGEGEBENEN INDIKATIONEN FÜR DEN PRIMÄREN GELENKERSATZ DURCH ENDOPROTHESEN UNTERTEILT NACH BETROFFENEM GELENK.....	- 33 -
ABBILDUNG 8: PROZENTUALER ANTEIL VON PATIENTEN MIT CHRONISCHEN BEGLEITERKRANKUNGEN	DARGESTELLT IST DER PROZENTUALE ANTEIL DER PATIENTEN IM BEZUG AUF DAS GESAMTE KOLLEKTIV IN ABHÄNGIGKEIT DER ANZAHL CHRONISCHER BEGLEITERKRANKUNGEN	- 35 -
ABBILDUNG 9: DIE HÄUFIGSTEN BEGLEITERKRANKUNGEN MIT PROZENTUALEM ANTEIL BETROFFENER PATIENTEN	DARGESTELLT IST EINE LISTE DER HÄUFIGSTEN BEGLEITERKRANKUNGEN DER PATIENTEN DIESES KOLLEKTIVS MIT PROZENTUALEM ANTEIL BETROFFENER PATIENTEN.....	- 35 -
ABBILDUNG 10: PERIOPERATIVE ANÄMIE UND TRANSFUSIONSBEDÜRFTIGKEIT	DARGESTELLT IST DER PROZENTUALE ANTEIL DER PATIENTEN AM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV, FÜR DIE EINE PERIOPERATIVE ANÄMIE UND EINE TRANSFUSIONSBEDÜRFTIGKEIT AUFGEFÜHRT WAR.	- 36 -
ABBILDUNG 11: PROZENTUALE VERTEILUNG DER KLINIKEN DER PRIMÄRIMPLANTATION	DARGESTELLT IST DIE PROZENTUALE VERTEILUNG DER KLINIKEN, IN DENEN DIE PRIMÄRIMPLANTATION DER JEWEILIGEN ENDOPROTHESE ERFOLGTE.	- 37 -
ABBILDUNG 12: ANZAHL UNTERSCHIEDLICHER ERREGERNACHWEISE	DARGESTELLT IST DER PROZENTUALE ANTEIL DER PATIENTEN AM GESAMTEN PATIENTENKOLLEKTIV NACH ANZAHL DER JEWEILS NACHGEWIESENEN ERREGER	- 42 -
ABBILDUNG 13: ANZAHL UNTERSCHIEDLICHER ERREGER WÄHREND EINES OPERATIVEN EINGRIFFES	DARGESTELLT IST DER PROZENTUALE ANTEIL DER PATIENTEN AM GESAMTKÖLLEKTIV ABHÄNGIG VON DER ANZAHL UNTERSCHIEDLICHER ERREGER, DIE WÄHREND EINES OPERATIVEN EINGRIFFES NACHGEWIESEN WURDEN.	- 42 -
ABBILDUNG 14: ÜBERSICHT DER DURCHGEFÜHRTEN MIKROBIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNGEN ALLER PATIENTEN DES KOLLEKTIVS .		- 49 -
ABBILDUNG 15:	ÜBERSICHT DER ERGEBNISSE DER KULTUREN INTRAOPERATIVER ABSTRICHE.....	- 50 -
ABBILDUNG 16:	ÜBERSICHT DER ERGEBNISSE DER PCRS IM VERGLEICH MIT DEN ERGEBNISSEN INTRAOPERATIVER ABSTRICHE	- 52 -
ABBILDUNG 17:	ERREGERNACHWEIS MITTELS PCR UND KULTUREN INTRAOPERATIVER ABSTRICHE IM VERGLEICH DARGESTELLT IST DER VERGLEICH DER ERREGERNACHWEISE MITTELS PCR UND KULTUREN INTRAOPERATIVER ABSTRICHE IM PROZENTUALEN VERHÄLTNIS.....	- 54 -
ABBILDUNG 18:	ÜBERSICHT DER ERGEBNISSE DER KULTUREN INTRAOPERATIVER ABSTRICHE UND DER SONIKATION MIT MIKROBIOLOGISCHEN UNTERSUCHUNG EXPLANTIERTER PROTHESEN	- 55 -
ABBILDUNG 19:	ERREGERNACHWEIS MITTELS SONIKATION UND KULTUR IM VERGLEICH DARGESTELLT IST DER VERGLEICH DER ERREGERNACHWEISE MITTELS SONIKATION UND KULTUREN INTRAOPERATIVER ABSTRICHE IM PROZENTUALN VERHÄLTNIS ...	- 56 -
ABBILDUNG 20:	BEHANDLUNGSALGORYTHMUS VON PERIPROTHETISCHEN INFEKTIONEN (27) DARGESTELLT IST EIN BEHANDLUNGSALGORYTHMUS DER PERIPROTHETISCHEN INFEKTION IN FORM EINES FLUSSDIAGRAMMES	- 72 -
ABBILDUNG 21:	CHIRURGISCHE BEHANDLUNG VON PERIPROTHETISCHEN INFEKTIONEN (27) DARGSTELT SIND MEHRERE CHIRURGISCHE HANDLUNGSABFOLGEN ZUR THERAPIE VON PERIPROTHETISCHEN INFEKTIONEN IN FORM EINES FLUSSDIAGRAMMS.....	- 73 -

4 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1:	- 29 -
TABELLE 2: SONSTIGE RELEVANTE PATIENTENMERKMALE	- 36 -
TABELLE 3: ANZAHL DER NACHWEISE HOCH-VIRULENTER ERREGER	- 43 -
TABELLE 4: ANZAHL DER NACHWEISE NIEDRIG-VIRULENTER ERREGER	- 43 -
TABELLE 5: ANZAHL DER NACHGEWIESENEN MULTIRESISTENTEN ERREGER	- 45 -
TABELLE 6: ARBEITSDIAGNOSEN UND DEREN HÄUFIGKEIT	- 45 -
TABELLE 7: VERGLEICH DER MIKROBIOLOGISCHEN ERGEBNISSE INTRAOPERATIVER ABSTRICHE BEI PROTHESENEX- UND REIMPLANTATION	- 58 -
TABELLE 8: INDIVIDUELLER VERLAUF DER EINZELNEN PATIENTEN IM VERGLEICH DER MIKROBIOLOGISCHEN ERGEBNISSE DURCH INTRAOPERATIVE ABSTRICHE BEI PROTHESENEXPLANTATION UND - REIMPLANTATION.....	- 58 -
TABELLE 9: DEFINITION DER PERIPROTHETISCHEN INFEKTION - KRITERIEN (4).....	- 76 -

5 Einleitung

5.1 Epidemiologie

Die endoprothetische Versorgung von Gelenken, insbesondere der Ersatz von Knie- und Hüftgelenken, gehört zu den am weitesten verbreiteten und erfolgreichsten Eingriffen in der modernen medizinischen Patientenbetreuung. Wurden gemäß der Auswertung der Diagnosis Related Groups-Statistik im Jahr 2014 noch 219.325 Endoprothesen der Hüfte und 149.126 Endoprothesen des Kniegelenks in Deutschland implantiert (Revisionen: Hüfte: 35.274, Knie: 24.228), waren es im Jahr 2016 bereits insgesamt 232.746 Endoprothesen der Hüfte (89.630 Männer, 143.114 Frauen; 35.378 Revisionen, Wechsel und Entfernungen) und 186.829 Endoprothesen des Kniegelenks (69.950 Männer, 116.877 Frauen; 24.893 Revisionen, Wechsel und Entfernungen). (1) Betrachtet man die Statistiken der letzten 10 Jahre, ist ein stetiger Zuwachs der Operationszahlen, sowohl der Implantationen, als auch der Revisionen zu beobachten.

Dabei stehen nicht länger nur die Funktionalität und Schmerzreduktion durch eine Endoprothese im Vordergrund. Das Implantat soll möglichst ‚unsichtbar‘ in den Alltag integriert sein und weder alltägliche noch sportliche Aktivitäten limitieren.

Mit dieser rasant steigenden Anzahl an Patienten mit endoprothetischer Versorgung, einer steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung und höheren Ansprüchen an Funktionalität und Mobilität im Alter, steigt auch die Inzidenz damit verbundener Komplikationen, wie beispielsweise die periprothetische Infektion.

Nach primärem Gelenkersatz besteht derzeit durchschnittlich ein 2-3%iges Risiko für eine periimplantäre Infektion. (2-4) Wird ein Wechsel einer Prothese notwendig, so steigt das Risiko auf 3-10%. (5, 6)

Zusätzlich ist von einer hohen Dunkelziffer unerkannter chronischer Infektionen bei zunächst geringem Leidensdruck auszugehen. Ebenso muss statistisch die Möglichkeit einer fehlerhaften Diagnose der aseptischen Lockerung bei erschwertem Erregernachweis berücksichtigt werden. Erst mit neuen

Untersuchungsmethoden wie der Sonikation explantierter Endoprothesen, verlängerten Bebrühtungszeiten von mikrobiologischen Kulturen und der Molekulardiagnostik wird die Detektion solcher Infektionen zunehmend ermöglicht.

5.2 Anatomie: Gelenke

Im menschlichen Körper gibt es über 100 echte und 360 unechte Gelenke. Echte Gelenke sind dabei durch das Vorhandensein von zwei Gelenkpartnern gekennzeichnet, die durch einen mit Knorpelgewebe ausgekleideten Gelenkspalt getrennt und von einer Gelenkkapsel umgeben sind. Die Bezeichnung ‚unechte Gelenke‘ hingegen umfasst sowohl alle weiteren Strukturen, die durch Knorpel, Bänder oder Sehnen verbunden sind und zudem eine Bewegung zulassen, als auch unbewegliche, bindegewebige Verbindungen wie beispielsweise die Knochennähte im Schädel.

Echte Gelenke lassen sich zudem in flache Gelenke, die nur ein eingeschränktes Bewegungsausmaß, meist in eine bestimmte Richtung, zulassen, sowie in Ei- und Sattelgelenke, die in mindestens zwei Richtungen beweglich sind, einteilen. Kugelgelenke erlauben sogar eine Bewegung in alle Richtungen. Scharniergelenke lassen nur eine Translokation um eine Achse zu. Eine Sonderform stellt hier das Rad- und Zapfengelenk dar, bei dem sich ein Zapfen in einem Ring dreht.

5.2.1 Das Kniegelenk (Articulatio genus)

Als sogenanntes Kondylengelenk stellt das Kniegelenk eine Kombination aus Scharniergelenk, Rad- und Zapfengelenk dar (Drehscharniergelenk, Trochoginglymus). Damit sind in großem Maß Extensions- und Flexionsbewegungen möglich, aber auch in geringem Maß eine Außen- und Innenrotation.

Anatomisch wird das Kniegelenk in das Femoropatellargelenk zwischen

Oberschenkel und Kniescheibe und in das Femorotibialgelenk zwischen Oberschenkel und Schienbeinkopf unterteilt. Während der Bewegung berühren sich Femur und Tibia nur punktförmig, indem die Kondylen des Femurs über die Tibia gleiten (Roll-Gleit-Bewegung). Zwar weist das Kniegelenk die höchsten Dicken an hyalinem Gelenkknorpel auf, durch die punktförmigen Kondylenkontakte sind diese Bereiche aber einer unverhältnismäßig großen Druckbelastung ausgesetzt. Die faserknorpeligen Menisci zwischen Femur und Tibia vergrößern die belastete Gelenkfläche und ermöglichen eine Verringerung des Drucks.

Das Kniegelenk wird hauptsächlich durch ein komplexes Konstrukt an Bändern und die beteiligte Beinmuskulatur stabilisiert. Dadurch wird eine Bewegung in zwei Hauptachsen möglich: eine Extension von 0-5°, eine Beugung von bis zu 150° Grad, sowie eine Außen- und Innenrotation von jeweils 10°.

5.2.2 Das Hüftgelenk (Articulatio coxae)

Die Pfanne (Acetabulum Ossis coxae) und der Femurkopf (Caput femoris) bilden gemeinsam ein Kugelgelenk mit drei Freiheitsgraden und stellen die Verbindung von Becken und Bein dar. Die Pfanne wird zu $\frac{3}{4}$ überknorpelt, mit der Fossa acetabuli als zentrale Aussparung. Zudem wird die ohnehin tiefe Gelenkpfanne durch das Labrum acetabuli (Faserknorpel) zirkulär vertieft. Der Femur setzt sich in Schenkelhals und -schaft bis zu den Femurkondylen am Kniegelenk fort. Schenkelhals und Schenkelschaft bilden im Mittel einen Winkel von 126°, dem Caput-Collum-Diaphysenwinkel (CCD-Winkel). Liegt bei einem ausgewachsenen Menschen dieser Winkel unter 120°, so spricht man von einer Coxa vara. Ist er größer als 135°, liegt eine Coxa valga vor. Die wegen der hohen Belastung sehr massive Kompakta des Femurknochens ist stark durchblutet. Intraoperativ sollte mit einem Blutverlust von bis zu zwei Litern gerechnet werden. Das Hüftgelenk wird durch einen kräftigen Bandapparat stabilisiert. Eine traumatische Hüftluxation ist daher selten, wenn aber, luxiert der Femur am häufigsten nach dorsal/kranial.

Idealerweise ermöglicht das Hüftgelenk eine Extension von 15°, eine Flexion von 140°, eine Abduktion von 40°, eine Adduktion von 25°, sowie Innen- und Außenrotation von 35°, beziehungsweise 45°. (7)

5.3 Pathologie

Der häufigste Grund für den Einbau einer Gelenkprothese ist der Verschleiß der Knorpelsubstanz im Rahmen einer Arthrose. Die arthrotischen Veränderungen von Gelenken entwickeln sich über mehrere Jahre und werden von Patienten zunächst, aufgrund fehlender Beschwerden im Frühstadium, nicht bemerkt. Durch Ausdünnung, Riss- und Defektbildung und letztendlich durch das völlige Verschwinden der Knorpelsubstanz macht sich die Arthrose langfristig jedoch durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen bemerkbar. In Deutschland leiden mehr als fünf Millionen Menschen an arthrotischen Beschwerden. Mehr als drei Millionen dieser Patienten wurden bereits mit einem endoprothetischen Gelenkersatz versorgt. Zunehmend sind auch immer mehr jüngere Patienten betroffen. (8)

Die Anatomie des Kniegelenks bietet gleich mehrere Risikofaktoren zur Erklärung der Häufigkeit von arthrotisch-degenerativen Veränderungen und Verletzungen. Über das Kniegelenk werden die längsten Hebelarme des menschlichen Skeletts verbunden, was eine hohe mechanische Belastung darstellt. Zudem sind die miteinander artikulierenden Gelenkkörper wenig kongruent und auch eine schützende Weichteilhülle ist hier sehr dünn. So ist das Kniegelenk zum einen anfälliger für direkte und indirekte Traumatisierungen (z.B. Sportunfälle, Drehbewegungen), zum anderen zeigt sich, insbesondere durch die große Inkongruenz der Gelenkpartner, eine hohe Prävalenz an chronisch degenerativen Erkrankungen. (7)

Entsprechend der hohen mechanischen Belastung durch das kontinuierliche Tragen des Großteils des Körpergewichts ist auch das Hüftgelenk besonders anfällig für

Abnutzungsprozesse. Insbesondere durch Schon-/Fehlhaltungen, mangelnde Bewegung und erworbene Skiosen wird das Hüftgelenk häufig ungleichmäßig belastet, woraus eine primäre Arthrose des Hüftgelenks (Coxarthrose) resultieren kann.

Zudem bietet sich eine große Bandbreite weiterer Ursachen. So kommen sowohl angeborene Fehlbildungen wie O- und X- Beine oder Hüftdysplasien, als auch Überbelastung durch ein zu hohes Körpergewicht, akute oder posttraumatische Verletzungen (insbesondere Frakturen), pathologische Knochenveränderungen wie primäre Knochentumore und Metastasen, Osteolyse, aseptische und septische Knochennekrosen oder gelenkdestruierende rheumatische Grunderkrankungen in Frage.

Besonders bei älteren Patienten ist eine Zunahme der Implantation von Endoprothesen aufgrund von hüftnahen Frakturen zu verzeichnen. Bei Patienten in besonders hohem Lebensalter (>90 Jahre) ist die proximale Femurfraktur mittlerweile die häufigste Indikation zum künstlichen Hüftgelenkersatz. (9)

Aufgrund der verschiedenen Grunderkrankungen, den unterschiedlich weit fortgeschrittenen Befunden und unterschiedlich langen zu erwartenden Belastungszeiträumen wurden inzwischen viele verschiedene Prothesensorten entwickelt, um jedem Patienten individuell eine geeignete Gelenkversorgung ermöglichen zu können.

5.4 Die endoprothetische Gelenkversorgung

Bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts versuchten Chirurgen mit geeigneten Materialien und Konstruktionen Arthroplastien durchzuführen. Die anfänglich hohen Misserfolgsraten durch instabile und untaugliche Materialien, sowie nicht zu beherrschende Infektionen konnten inzwischen mit der Entwicklung und Einführung von high density Polyethylen in den 60iger Jahren, durch die Verwendung von antibiotikumhaltigen Knochenzement, durch eine geeignete perioperative Antibiotikumprophylaxe und Weiterentwicklung der aseptischen Arbeitsbedingungen während und nach der Operation drastisch gesenkt werden.

Dabei stellt ein fortgeschrittenes Alter und häufig auch eine zunehmende Anzahl an Begleiterkrankungen einen relativen Risikofaktor für operative Eingriffe dar. So nimmt die Knochendichte, insbesondere bei Frauen, mit zunehmenden Alter ab und bietet ein wenig stabiles Wiederlager für die Implantation einer Endoprothese. Auch eine zunehmend reduzierte Weichgewebesituation durch Rückgang der Muskelmasse mit zunehmenden Alter erleichtert den Eintritt für Bakterien mit einem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen und Infektionen. Eine verminderte Vaskularisation und Effektivität des Immunsystems begünstigen dies zusätzlich. (10)

5.4.1 Material und Implantationstechnik

Eine Möglichkeit die verschiedenen Prothesensorten für einen Kniegelenkersatz zu unterteilen, ist die Unterscheidung von un-, teil- und vollständig gekoppelten Prothesen. Unter den ungekoppelten Prothesen (Mobile Bearing) finden sich uni-, bi und trikondyläre Endoprothesen, durch welche gezielt nur betroffene Bereiche der Gelenkfläche des geschädigten Femurs und die korrespondierende Gelenkfläche der Tibia ersetzt werden. Die beiden Gelenkflächen sind durch ein nach allen Seiten bewegliches Kunststoffinlay verbunden. Ist zusätzlich das hintere Kreuzband

beschädigt oder entfernt worden, wird eine teilgekoppelte Prothese nötig. Ist die Stabilität der beteiligten Bänder und Gelenke insgesamt insuffizient, wird eine vollständig gekoppelte Prothese (achsgeführte Knieprothese) implantiert. Die obere und untere Gelenkfläche sind hier durch das gleitende Kunststoffinlay fest miteinander verbunden.

Für den Ersatz eines Hüftgelenks bieten sich grundsätzlich vier Möglichkeiten: die Hüft-/ Oberschenkelkopfprothese, die (Femur-) Schaftprothese, die Hüftpfannenprothese und die totale Hüftendoprothese. (11) Demzufolge besteht ein künstliches Hüftgelenk in der Regel aus drei Hauptkomponenten: der Hüftgelenkpfanne und einem Gelenkkopf mit einem Prothesenstiel. Je nach klinischer Situation und Prothesenmodell können diese Prothesenteile einzeln oder gemeinsam implantiert werden. Wird nur der Gelenkkopf ersetzt, spricht man von einer Hemi-Endoprothese (HEP), wohingegen der Ersatz der Gelenkpfanne zusammen mit dem Gelenkkopf als Totalen-Endo-Prothese (TEP) bezeichnet wird.

5.4.2 Verankerungstechnik

Die Entscheidung über die Art der Verankerung der Prothese richtet sich nach der knöchernen Situation (Knochenqualität / Stabilität), dem Alter des Patienten und nach der Grunderkrankung, die zu dem Gelenkschaden führte.

5.4.2.1 Zementfrei / Hybride Endoprothesen

Bei der zementfreien Verankerung einer Knieprothese werden Implantatkomponenten mit einer porösen Oberfläche gewählt, die dem Knochen ermöglichen in das Implantat ‚einzuwachsen‘. Primär wird das Implantat über das sogenannte ‚press-fit‘ (elastische Verklebung) stabilisiert. Hierfür wird der Knochen so präpariert, dass die Prothesenkomponente unter Druck fest aufgesetzt werden kann.

Die un-, beziehungsweise teilzementierte Verankerung (Hybride) der Hüftprothese

wird inzwischen als das häufigste Verfahren der Hüftendoprothetik durchgeführt. Beim unzementierten Vorgehen werden beide Komponenten der Totalendoprothese (Pfanne und Schaft) primär durch press-fit, form-fit (hohe Kongruenz von Implantat und Knochenschaft) oder Verschraubung direkt im Knochen verankert. Bei der teilzementierten Hybrid-TEP hingegen werden das unzementierte und das zementierte Verfahren kombiniert. Die Hüftpfanne wird durch press-fit oder Verschraubung zementfrei im Knochenlager verankert, wohingegen der Schaft mit „Knochenzement“ (polymerisiertes Methylmethacrylat) im Femur befestigt wird. Laut G-DRG-Statistik des Statistischen Bundesamtes entwickelt sich der Trend der letzten Jahre zunehmend in Richtung unzementiertes Vorgehen. (12) Metaanalysen zufolge weisen dabei beide Methoden ein vergleichbar gutes Outcome mit ähnlichen Stand-, sowie Revisionszeiten auf. (13, 14)

Voraussetzung für die zementfreie/hybride Befestigungsmethode ist jedoch die Möglichkeit einer guten ossären Integration des Implantats und damit einer guten Knochenqualität des Implantatlagers. Liegt eine Entzündung oder Infektion vor, ist die Adhäsion der Grenzflächen von Prothesenmaterial und Knochen vermindert und sollte durch Knochenzement unterstützt werden. (15) Außerdem stellen ein Höchstalter von 75 Jahren, ein guter Allgemein- und Ernährungszustand sowie die Zumutbarkeit einer mehrwöchigen Teilbelastung des betroffenen Gelenkes nach der Operation zusätzliche Voraussetzungen für die Indikation einer zementfreien beziehungsweise Hybridprothese dar.

5.4.2.2 Zementierte Endoprothesen

Ist mangelnde Stabilität des Implantatlagers zu erwarten, werden alle Komponenten der Prothese mit Knochenzement befestigt. Zunächst wird PMMA-Knochenzement unter Druck auf die vorbereitete Gelenkfläche oder in den gereinigten Markraum eingebracht und das jeweilige Implantat ebenso unter Druck aufgesetzt und eingeführt. Bei der nach wenigen Minuten beginnenden exothermen Zementaushärtung entsteht eine mechanische Mikroverzahnung zwischen der wabenartigen Struktur der Knochenspongiosa und dem Zement. Mit der

Kraftübertragung über die gesamte Prothesenoberfläche durch den exakten Formschluss des Zements wird sofort nach der Operation eine besonders hohe Stabilität erreicht. Dementsprechend bietet sich diese Verankerungstechnik bei Patienten an, die ein biologisches Alter höher als 75 Jahre aufweisen (eine lange Immobilisation und deren Folgen wird vermieden), bei Patienten mit fortgeschrittener Osteoporose (höheren Primärstabilität) und Patienten, bei denen sich eine Teilbelastung über mehrere Wochen problematisch gestaltet. (16)

Auch bei dieser Verankerungstechnik konnte gezeigt werden, dass ein unzementiertes Vorgehen in Abwägung der Vor- und Nachteile als gleichwertig betrachtet werden kann. (17)

Obwohl die Prothesenstandzeiten zementierter Prothesen sowohl beim Knie-, als auch beim Hüftgelenkersatz hervorragende Ergebnisse vorweisen, büßt der Knochenzement durch Oxidation und Autolyse gerade in den ersten 10 Jahren nach Implantation einen großen Teil seiner biomechanischen Eigenschaften ein. Je nach Dicke des periprothetischen Zementmantels machen sich der Verlust an Elastizität und die zunehmende Versprödung früher oder später bemerkbar. (15) Dennoch hat sich gerade beim osteoporotischen Knochen die Verwendung von Knochenzement aufgrund der sehr guten Penetration des Zementes in die großen spongiösen Waben mit dem Ergebnis einer sehr hohen Primärstabilität bewährt. (18)

5.5 Die Revisionsendoprothetik

Die Korrosionseigenschaften des für ein Implantat verwendeten Metalls bestimmen maßgeblich die Verträglichkeit und Beständigkeit im implantierten Organismus. Wird ein Implantat in das überwiegend flüssige Körpermilieu eingebracht, gehen einige metallische Ionen unweigerlich in Lösung über. Der Ionenaustausch zwischen Körper und Metall führt schließlich nach und nach zur Zersetzung des Materials. (19) Verantwortlich hierfür sind die phagozytosefähigen Makrophagen und Riesenzellen. Diese, der körpereigenen Immunabwehr angehörigen Zellen, treten insbesondere dort auf, wo an mechanisch beanspruchten Arealen der Prothese besonders viele Nanopartikel des Prothesenmaterials in die Synovia und das umliegende Gewebe

übergehen. Zum einen werden diese Abriebpartikel, je nach Prothesenmodell meist PMMA-, Polyethylen-, metallische oder keramische Partikel, von diesen Zellen phagozytiert, eingeschlossen, lysiert und so zunehmend abgebaut. Zum anderen führt die zelluläre Immunantwort durch Freisetzung von entsprechenden Mediatoren zu einer lokalen, sogenannten ‚aseptischen‘ Entzündungsreaktion, ohne Beteiligung eines Mikroorganismus. (20) Neben diesem stetigen Materialabbau ist ein hemmender Einfluss der Nanopartikel auf verschiedene Enzyme, eine toxische Wirkung auf Makrophagen, eine mögliche allergische Reaktion sowie Nekrosen der umliegenden Gewebe, gegebenenfalls mit periprothetischer Osteolysebildung, zu beobachten. Letztendlich können diese Mechanismen zu einer aseptischen Lockerung der einliegenden Prothese führen. (19)

5.5.1 Die septische Revisionsendoprothetik

Obwohl das aseptische Prothesenversagen durch implantatassoziierte und patientenspezifische Komplikationen im Vergleich deutlich häufiger auftritt, führen septische Protheseninfektionen meist zu den weitaus schwerwiegenden Krankheitsverläufen mit deutlich höherer Morbidität der Patienten. (21) Septische Infektionen von Wunden und Weichteilen, Knochen und der Gelenke werden am häufigsten durch Bakterien, seltener durch Pilze verursacht. Um sich von einer bakteriellen Kontamination zu einer floriden Infektion entwickeln zu können, müssen für die Mikroorganismen prinzipiell zwei Faktoren gegeben sein: zum einen eine bestimmte Keimlast, die in das Gewebe gelangt, zum anderen ein infektbegünstigendes Milieu, welches geeignete Voraussetzungen für ein Wachstum der Bakterien bietet. Beispiele für solche Faktoren sind eine schlechte Gewebepерfusion, mit Blut oder Gewebeflüssigkeit gefüllte postoperative Hohlräume, Veränderungen der Gewebemöostase (Diabetes mellitus, Azidose) oder nicht durchblutete Fremdkörper jeglicher Art. (22)

Unterteilt man die Infektionen nach dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome, so werden im Wesentlichen Frühinfektionen und akute (Spät-) Infektionen von subakuten und chronischen Infektionen, meist mit weniger fulminanten Verlauf, unterschieden. Frühinfektionen manifestieren sich innerhalb der ersten 21 postoperativen Tage durch typische Entzündungszeichen wie Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung und Funktionseinschränkung, sowie Fieber und Wundheilungsstörungen. Subakute Infektionen manifestieren sich innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Häufig verlaufen diese Infektionen milder und weisen nicht alle der typischen lokalen und systemischen Entzündungszeichen auf. Späte Infektionen jenseits des 24. postoperativen Monats können im Rahmen einer Septikämie akut und systemisch verlaufen. Häufiger zeigen sich jedoch auch hier chronische, subakute lokale Verläufe. (23) (24)

All diese septischen Verläufe machen eine lokale und antimikrobielle Therapie der betroffenen Patienten, wie sie die Patienten im Rahmen dieser Studie in der BG

Unfallklinik Tübingen erhielten, notwendig. Bei einem Frühinfekt und akutem Spätinfekt besteht die Möglichkeit durch einen einzeitigen Wechsel der beweglichen Prothesenteile und durch ein lokales Debridement eine ausreichende Keimlastreduktion zu erzielen. Die Kombination mit einem Antibiogramm-gerechten Antibiotikum führt häufig bereits zum Therapieerfolg.

Besteht die Infektion bereits länger als 30 Tage, so wird mindestens ein septischer Prothesenwechsel mit Explantation, Ausheilungsphase und Reimplantation empfohlen.

5.6 Hintergrund und Fragestellung

Im Rahmen dieser Studie wurden ausschließlich bereits gewonnene Daten aus Patientenakten und Laborberichten von Patienten der BG Unfallklinik Tübingen, deren Knie-/ Hüftprothesen in den Jahren 2011 bis 2015 infektbedingt revidiert werden mussten, umfassend statistisch aufgearbeitet.

Ziel ist die Darstellung epidemiologischer Fakten (bspw. Geschlecht, Alter, Alter bei Primärimplantation der Prothese), eine Auswertung der Operationsdaten (bspw. Anzahl der Revisionsoperationen, Standzeiten der Prothesen), die Auswertung der bildgebenden Diagnostik (Röntgen, Szintigraphie, CT, MRT), die Auswertung der mikrobiologischen Diagnostik (intraoperative Materialgewinnung mit Kultur oder PCR, Sonikation explantierter Endoprothesen) sowie die Suche und Interpretation dazu korrelierender Parameter wie Begleiterkrankungen, mikrobiologische Befunde, Laborwerte oder anderer, im Hinblick auf die klinische Symptomatik und den Krankheitsverlauf relevanter Informationen, sowie die Diskussion der erarbeiteten Ergebnisse.

6 Material und Methoden

6.1 Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine rein retrospektive Studie. Alle Maßnahmen am Patienten fanden bereits im Rahmen der Diagnostik oder Therapie statt und wurden nicht eigens für diese Studie durchgeführt. So wurden beispielweise die Gewebeproben bereits intraoperativ (mit voriger Patienteneinwilligung) entnommen, im Rahmen des stationären Aufenthaltes und während prä- und postoperativer Routineuntersuchungen wurden zur Verlaufskontrolle der Infektion Kontrollen von Blutwerten sowie radiologische, szintigraphische und mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Die Datenerhebung basiert auf der Auswertung der Krankenhausakten der Patienten der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, die in diese Studie eingeschlossen wurden sowie vergleichender und weiterführender Literatur.

Die Patientendaten sind im Krankenhausinformationssystem MEDICO der Firma Cerner Deutschland GmbH, welches in der Unfallklinik Tübingen verwendet wird, abteilungsübergreifend digital gespeichert. Die Patientenunterlagen wurden auf die im Folgenden aufgeführten Parameter hin untersucht und mit dem aktuellen Forschungsstand der Literatur verglichen.

In dieser Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen 2011 und 2015 in der septischen Endoprothetik der BG Unfallklinik Tübingen auf Grund des Verdachts oder des Nachweises einer implantatassoziierten Infektion einen operativen Revisionseingriff erhalten haben. Dabei ergab sich ein Kollektiv aus 220 Patienten (100 Frauen, 120 Männer). Insgesamt wurden 129 Infektionen einer Knieprothese und 91 Infektionen einer Hüftprothese untersucht.

6.2 Methodik

Ziel dieser Studie war, aus den umfangreichen statistischen Daten zu jedem Patienten relevante Parameter und Befunde zu erfassen und aufzuarbeiten. Hierzu wurden sowohl die ärztliche Verlaufsdokumentation, Arztbriefe, mikrobiologische Befunde (beispielsweise aus intraoperativen Abstrichen und Kulturen), Laborwerte, Röntgenbilder, etc. herangezogen. Diese Daten wurden sortiert, in Excel-Tabellen zusammengefasst und mittels des Statistikprogramms SPSS statistisch ausgewertet. Aus Datenschutzgründen erhielt jeder Patient eine zufällig generierte sechsstellige Ziffer als Pseudonym. In Reihenfolge der Operationen wurden die Patienten mit ihrem Namen (pseudonymisiert), Geschlecht, Geburtsdatum, Versicherungsstatus, Indikation für den primären Gelenkersatz, führende Diagnosen und Begleiterkrankungen, sowie weiteren Daten zu den durchgeführten operativen Eingriffen (Anzahl der Revisionen mit jeweiligem Datum, Primärtherapien in der BGU Tübingen, operatives Outcome) erfasst. Des Weiteren wurden die bildgebenden diagnostischen Maßnahmen (Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie), sowie die mikrobiologische Erregerdiagnostik (nachgewiesenes Keimspektrum, mikrobiologische Ergebnisse, resistente Erreger, Häufigkeiten des Nachweises u.a.) berücksichtigt. Außerdem enthielt die erstellte Excel Tabelle Informationen zu Medikation und Prophylaxe mittels Antibiotika, Vorhandensein einer Fistel, Datum und Standort der Primärimplantation, Mehrfachprothesen, oder sonstigen Besonderheiten oder Komplikationen.

Diese Daten wurden detailliert recherchiert und tabellarisch protokolliert. Konnten einzelne Angaben nicht eruiert werden, weil sie beispielsweise nicht in der Akte vermerkt waren, oder sich der Patient / die Patientin vor oder nach seinem/ihren stationären Aufenthalt in Tübingen in einer anderen Klinik weiterbehandelt ließ, wurde dies entsprechend vermerkt und bei der statistischen Auswertung rechnerisch berücksichtigt.

6.3 Auswertung

6.3.1 Kategorisierung der erhobenen Daten

In den Jahren 2011 bis 2015 sind in der Abteilung der septischen Endoprothetik der BG Unfallklinik Tübingen 129 Patienten an ihrem Knie und 91 Patienten an ihrer Hüfte auf Grund des Verdachts oder Nachweises einer Infektion operiert worden. Dabei erhielten die Patienten während des dokumentierten Krankheitsverlaufes in unserem Haus meist mehrere Revisionsoperationen. Zudem waren viele der Patienten bereits multipel voroperiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Numbers (Version 4.3.1, Apple Inc.), Excel (Version 15.39, Microsoft) und SPSS Statistics (Version 24, IBM Statistics). Qualitative Parameter wie beispielsweise Fokus Hüfte oder Knie, Geschlecht und quantitative Parameter wie beispielsweise Alter und Anzahl der Begleiterkrankungen wurden für jede einzelne erhobene Variable in geeignete numerische Werte umgewandelt (z.B.: männlich=1, weiblich=2; trifft nicht zu =0, trifft zu=1; Fokus Knie = 1, Fokus Hüfte = 2 usw.) Die Primärindikationen für den Einbau einer Prothese wurde mit 1 = ursächliches Trauma - nicht näher bezeichnet, 2 = Arthrose, 3 = posttraumatische Arthrose, 4 = Coxitis, 5 = Hüftkopfnekrose nach Trauma, 6 = Fraktur und vorbestellende Arthrose, 7 = nicht vermerkt, 8 = andere/Seltenes (z.B. angeborene Dysplasien) kodiert. Die Begleiterkrankungen, die im Verlauf der Datenrecherche dokumentiert wurden, wurden jeweils als einzelne Variable betrachtet (Variable 1 = Hypertonie, Variable 2 = Diabetes mellitus, etc.) und mit einer 0 = trifft für diesen Patienten nicht zu, 1 = Patient weist diese Begleiterkrankung auf, kodiert. Schließlich wurden diese absoluten Häufigkeiten in drei Gruppen zusammengefasst: 0 = weniger als 3 für den Krankheitsverlauf der implantatassoziierten Infektion relevante chronische Begleiterkrankungen, 3 = drei chronische Begleiterkrankungen, 4 = vier chronische Begleiterkrankungen, 5 = mehr als 4 chronische Begleiterkrankungen. Die einzelnen Erreger (bspw. Staphylokokkus aureus, Staphylokokkus epidermidis) aller mikrobiologischen

Befunde wurden ebenfalls als einzelne Variablen betrachtet und folgendermaßen dokumentiert: 0 = Erreger wurde bei diesem Patienten nicht nachgewiesen, 1 = Erreger wurde bei diesem Patienten nachgewiesen, Kontamination nicht sicher auszuschließen, 2 = Erreger wurde nachgewiesen, Kontamination sehr unwahrscheinlich/Infektion anzunehmen, 3 = Erreger wurde zwar nachgewiesen, aber Kontamination anzunehmen, 4 = im zeitlichen Verlauf wurde dieser Erreger immer wieder nachgewiesen, 5 = Erregernachweis nur oberflächlich (z.B. Wundabstrich), 6 = Erregernachweis erfolgte außerhalb der BGU Tübingen und wurde nur durch Schriftverkehr übergeben. Zudem wurde die Summe der verschiedenen Erreger pro Patient, sowie die größte Anzahl vorliegender Koinfektionen pro Patient zusammengefasst. Die Ergebnisse der intraoperativen Abstriche wurden folgendermaßen kodiert: 0 = nicht durchgeführt, 1 = ein Erreger wurde in einem operativen Eingriff nachgewiesen, 2 = zwei Erreger wurden in einer Operation nachgewiesen, 4 = drei oder mehr Erreger wurden während einer Operation nachgewiesen (bei mindestens einem war eine Kontamination nicht auszuschließen), 6 = in mehreren Eingriffen wurden unterschiedliche Erreger nachgewiesen, 7 = in mehreren Eingriffen wurde immer wieder derselbe Erreger nachgewiesen, usw. Ähnlich wurde für die Ergebnisse der PCR-Diagnostik und der Sonikation explantierter Endoprothesen vorgegangen, nur dass hier zusätzlich ein Vergleich mit den intraoperativen Abstrichen berücksichtigt wurde (0 = PCR nicht durchgeführt, 1 = PCR negativ, bei positivem kulturellem Befund, 2 = PCR mehrmals negativ, bei mehrmals positivem kulturellem Befund, 3 = PCR und Kultur ohne Erregernachweis, 4 = PCR und Kultur selber Erregernachweis, etc.).

Die hier genannten Beispiele sind nicht vollständig. Sie sollen zeigen, wie die Informationen über die Patienten kodiert wurden, um sie mit dem Programm SPSS Statistics verarbeiten zu können. Eine Aufzählung sämtlicher Kodierungen aller erhobenen Parameter erscheint jedoch wenig sinnvoll.

6.3.2 Auswertung der diagnostischen Maßnahmen

Für jeden Patienten wurde nachvollzogen, welche diagnostischen Maßnahmen erfolgten. Dazu zählten sowohl die bildgebende Diagnostik wie Röntgen, CT oder MRT, als auch klinische Untersuchungen und die mikrobiologische Diagnostik (Gelenkpunktionen, oberflächliche Abstriche, intraoperative Abstriche, PCRs, Sonikation). Dabei wurde nicht gezählt wie häufig jede einzelne Untersuchung stattfand (z.B. wie viele einzelne Abstriche im Krankheitsverlauf eines Patienten kultiviert wurden). Es wurde untersucht, ob ein Patient während seines Krankheitsverlaufes diese Untersuchung erhielt und ob sie einen Erregernachweis erbrachte oder nicht. Schließlich wurden die Patienten betrachtet, die mehrere diagnostische Maßnahmen während einer Operation erhielten (bspw. in einer Operation sowohl Abstriche, als auch PCR-Diagnostik) und die Ergebnisse dieser mikrobiologischen Untersuchungen verglichen. Auf diese Weise ergaben sich Hinweise auf die Sensitivitäten der unterschiedlichen Nachweismethoden.

6.3.3 Einteilung der Infektionen

Die Erregerdiagnostik stellt einen besonderen Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Um die verschiedenen mikrobiologischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Klinik des Patienten adäquat zu werten, wurde folgendes Schema angewendet:

Wurde ein hoch-virulenter Erreger nachgewiesen (siehe Tabelle 1), so galt eine Infektion bereits ab einem positiven Nachweis als erwiesen und therapiebedürftig. Um eine Infektion mit einem niedrig-virulenten Erreger (siehe Tabelle 1) anzunehmen, mussten mindestens zwei Abstriche positiv sein, derselbe Erreger mit verschiedenen diagnostischen Maßnahmen nachgewiesen werden oder in mehreren Eingriffen wiederholt derselbe Erreger mit demselben Resistenzmuster nachgewiesen werden. Konnte ein niedrig-virulenter Erreger in nur einem Abstrich mit schwachem/langsamem Wachstum nachgewiesen werden, so galt der

mikrobiologische Befund als nicht wegweisend und es wurde eine Kontamination angenommen. Lag eine schwierige Gesamtsituation des Patienten vor (schwerste Erkrankung, Sepsis, multiple Begleiterkrankungen, eindeutige klinische und bildgebende Hinweisen auf eine Infektion) und wurde dennoch nur ein langsam wachsendes Bakterium in nur einem positiven Abstrich nachgewiesen, so konnte eine Infektion weder sicher angenommen, noch sicher ausgeschlossen werden. Der entsprechende Erreger wurde in diesen Situationen auch bei fragwürdigem mikrobiologischen Befund antibiogrammgerecht therapiert.

Ähnliches gilt auch für den rein oberflächlichen Nachweis von Mikroorganismen (bspw. Hautabstrich) und Befunden von bereits mit Antibiotika anbehandelten Patienten. Wurde ein niedrig-virulenter Erreger rein oberflächlich mit schwachem Wachstum nachgewiesen (und/oder gehört zudem der normalen Hautflora an), so blieb dieser Nachweis ohne Konsequenz, wohingegen ein ausschließlich oberflächlicher Nachweis eines hoch-virulenter Erreger immer eine Therapierelevanz aufwies. Bei Patienten unter einer antibiotischen Therapie, die nicht mindestens zwei Wochen vor Probengewinnung pausiert wurde, wurde jeder mikrobiologische Befund in Abhängigkeit der Gesamtsituation des Patienten als Infektion gewertet und im Zweifel antibiogrammgerecht therapiert. (25, 26)

Tabelle 1:

Einteilung der häufigsten Infektionserreger anhand ihrer Virulenz im Bezug auf Endoprothesen

Niedrig-virulente Erreger	Hoch-virulente Erreger
Gram + Kokken: Koagulase-negative Staphylokokken: S. epidermidis, capitis, hominis, ...	Gram + Kokken: Koagulase-positive Staphylokokken: S. aureus
Gram + Stäbchen: Actinobacteria (Propionibacterium acnes) Corynebacterien Clostridien	Gram + Kokken: Katalase-negative Streptokokken: Enterokokken: E. faecalis, E. faecium, E. cloacae alpha-Hämolyse: Viridans-Streptokokken(S. mitis) Beta-Hämolyse: Str. pyogenes, agalactiae
	Gram – Stäbchen: Pseudomonaden: P. aeruginosa, Moraxellaceae: Acinetobacter baumannii, Proteus: P. mirabilis Klebsiellen: K. pneumoniae, Brucellen
Bacillus spp.	Gram – Enterobakterien: Escherichia coli

7 Ergebnisse

7.1 Ergebnisse der Patientendaten

7.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung, betroffene Gelenke

Die Auswertung der deskriptiven Statistik umfasst die Daten von 220 Patienten. Die 100 weiblichen beziehungsweise 120 männlichen Patienten erhielten im Zeitraum zwischen dem 01.01.2011 bis einschließlich 31.12.2015 einen operativen Revisionseingriff in der septischen Endoprothetik in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen an ihrer Knie- oder Hüftgelenkprothese.

Das durchschnittliche Alter des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Datenauswertung betrug 73,64 Jahre (Stand: 23.07.2017, vgl. Abb. 3). Dabei war der jüngste Patient 39 Jahre alt, der älteste 103 Jahre.

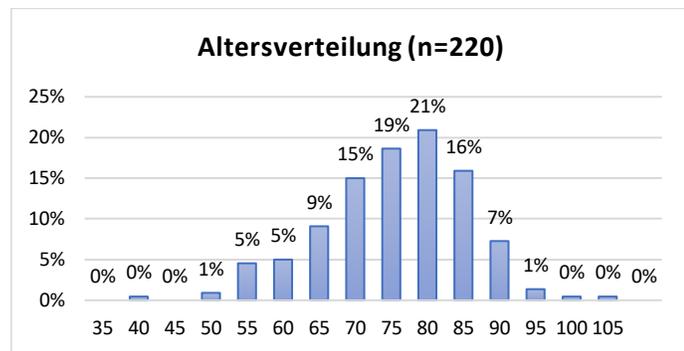


Abbildung 1:
Altersverteilung des Patientenkollektivs
Dargestellt ist die prozentuale Altersverteilung aller Patienten in 5-Jahres Schritten

Zum Zeitpunkt des ersten operativen Eingriffes in der BG Unfallklinik Tübingen, der im Rahmen dieser Studie erfasst wurde, betrug das durchschnittliche Alter der Patienten 69,49 Jahre (vgl. Abb. 4). Hier ergab sich eine Spannweite von 36 bis 100 Jahren. Die Frauen waren mit durchschnittlich 69,84 Jahren im Vergleich zu den Männern mit 69,19 Jahren geringfügig älter (0,65 Jahre).

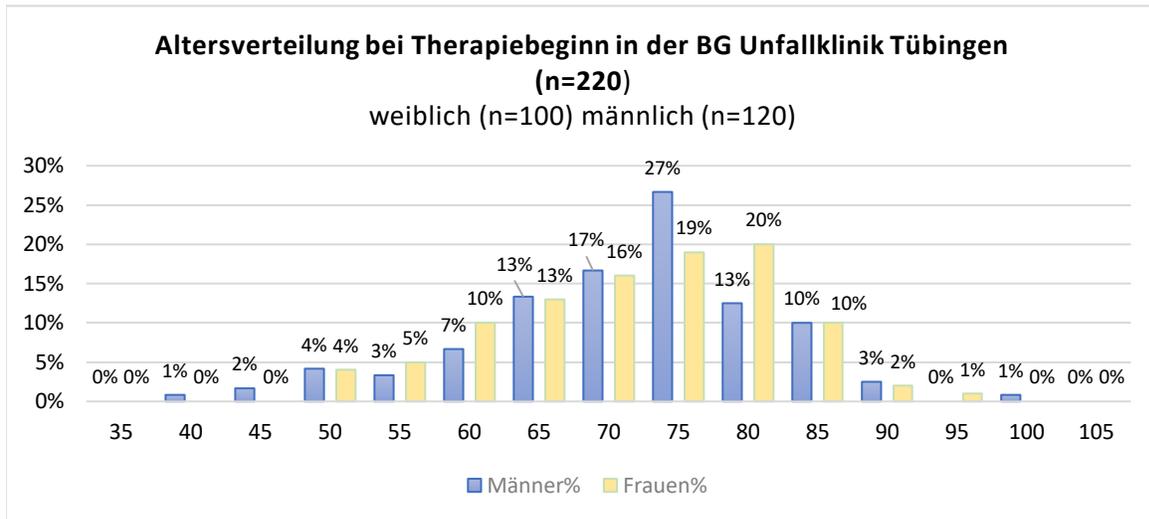


Abbildung 2:
Altersverteilung der Patienten bei Therapiebeginn in der BG Unfallklinik Tübingen, unterteilt nach Geschlecht
Dargestellt ist die prozentuale Altersverteilung der weiblichen und männlichen Patienten in 5-Jahres Schritten anteilig am Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der ersten therapeutischen Maßnahme in der BG Unfallklinik Tübingen.

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Studie 129 Infektionen einer Knieprothese und 91 Infektionen einer Hüftprothese untersucht. 65 der männlichen Patienten wurden an ihrem Knie revidiert, 55 weitere an ihrer Hüftprothese. Die Frauen waren mit 64 Infektionen einer Knieprothese und 36 Infektionen einer Hüftprothese deutlich häufiger am Kniegelenk betroffen.

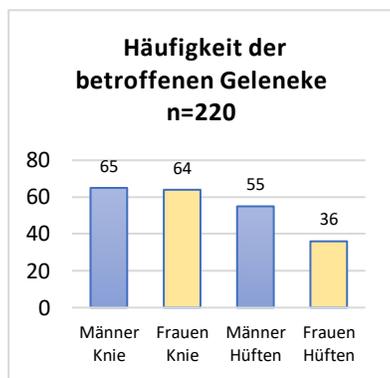


Abbildung 3:
Häufigkeit der betroffenen Gelenke unterteilt nach Geschlecht
Dargestellt sind die Absolutzahlen infizierter Gelenke unterteilt nach Geschlechtern.

Versicherungsstatus

35 Patienten waren privat versichert (17 Frauen, 18 Männer), 173 in einer gesetzlichen Krankenversicherung (77 Frauen, 96 Männer) und 11 Patienten wurden berufsgenossenschaftlich abgerechnet (5 Frauen, 6 Männer).

Somit konnten 18 Infekte einer Knieprothese privat, 102 kassenärztlich, 9 berufsgenossenschaftlich, beziehungsweise 17 Infekte einer Hüftprothese privat, 71 kassenärztlich und zwei berufsgenossenschaftlich abgerechnet werden.

7.1.2 Alter der Patienten bei Primärimplantation

Bei der Primärimplantation ihrer jeweiligen Endoprothese waren die Patienten dieses Kollektivs durchschnittlich 63,44 Jahre alt (n=208). Für 12 Patienten war das Datum der Primärimplantation nicht vermerkt.

Die Männer (n=112) waren dabei durchschnittlich 62,38 Jahre, die Frauen mit 64,67 Jahren (n=96) etwas älter.

Abbildung 6 gibt einen Überblick über das durchschnittliche Alter unterteilt nach Geschlecht und betroffenem Gelenk. Frauen, die eine Hüftprothese erhielten stellten mit durchschnittlich 65,06 die älteste Untergruppe dieses Patientenkollektivs dar.

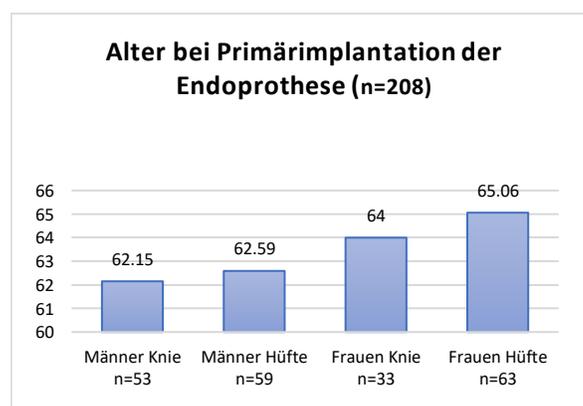


Abbildung 4:

Alter bei Primärimplantation der Endoprothese
Dargestellt ist das durchschnittliche Alter der Patienten in Jahren, unterteilt nach Geschlecht und betroffenem Gelenk

7.1.3 Indikation für die endoprothetische Gelenkversorgung

Mit 50,09% des gesamten Patientenkollektivs stellten arthrotische Veränderungen der Gelenkflächen die häufigste Indikation für eine primäre Prothesenimplantation dar (69 Knie / 53,45%; 43 Hüften / 47,26%). Insbesondere für Kniegelenke spielte die posttraumatische Arthrose eine große Rolle (21 Knie / 16,28%, 4 Hüften / 4,40%).

Mit jeweils 7 Fällen der betroffenen Knie- beziehungsweise Hüftgelenke war ein ursächliches Trauma eine verhältnismäßig seltene Indikation. Jeweils 4 Fälle der Knie- und Hüftprothesenpatienten konnten keiner der größeren, oben genannten Gruppen zugeordnet werden. Hierbei handelte es sich um Einzelfälle oder seltene Erkrankungen, wie beispielsweise die Folgen einer kongenitalen Hüftdysplasie, Femurkopfnekrosen durch Drogenabusus, Residuen einer Poliomyelitis im Kindesalter und Andere.

In jeweils knapp 30 Fällen (28 Knie, 29 Hüften) konnte die Indikation zum primären Gelenkersatz in den für die Studie zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht eindeutig nachvollzogen werden.

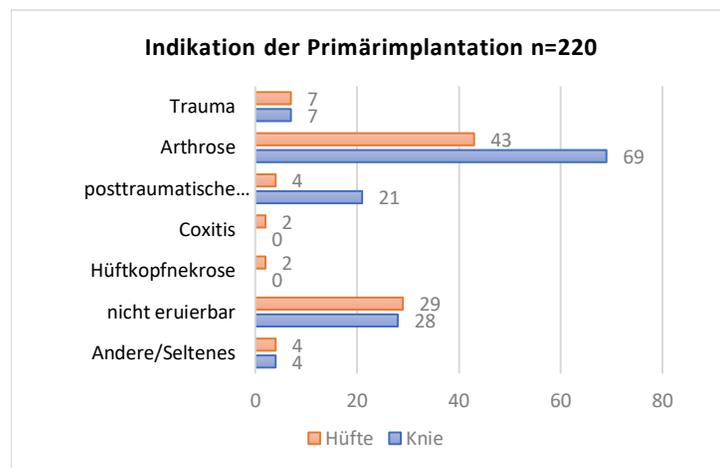


Abbildung 5:
Indikation der Primärimplantation einer Endoprothese
Dargestellt sind die Absolutzahlen der angegebenen Indikationen für den primären Gelenkersatz durch Endoprothesen unterteilt nach betroffenem Gelenk

7.2 Auswertung der Begleiterkrankungen

7.2.1 Typische Begleiterkrankungen des „älteren Patienten“

Die Patienten dieser Studie wiesen durchschnittlich 1,92 chronische, im Hinblick auf die endoprothetische Gelenkversorgung relevante, Begleiterkrankungen auf. 101 Patienten (46%) litten an weniger als 3 chronischen Begleiterkrankungen oder an Erkrankungen, die nach aktuellem Kenntnisstand keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf in Bezug auf die Prothese annehmen lassen (beispielsweise Prostatahyperplasie ohne Malignitätsnachweis). 48 Patienten (22%) litten an drei chronischen Begleiterkrankungen, 31 Patienten (14%) an 4 und 40 Patienten an 5 oder mehr Komorbiditäten (Vgl. Abb. 8).

Mit einem Anteil von 68,2% (150 Patienten) wies die Mehrheit des Patientenkollektivs einen therapiebedürftigen Hypertonus auf (71 Frauen, 79 Männer). Bei etwa einem Drittel der Patienten war ein teils unzureichend gut eingestellter Diabetes mellitus II (n=73 / 33,2%; 33 Frauen, 40 Männer) vermerkt. Zudem litten 12 Frauen an einer Adipositas I-II^o und 11 an einer Adipositas permagna (III^o). Bei den Männern waren es analog 18, beziehungsweise 10 Patienten. Zu bemerken ist, dass die Diagnose Adipositas erst in den letzten Jahren konsequent als Begleiterkrankung in den Akten und Briefen aufgeführt wurde und daher von einer größeren Zahl betroffener Patienten ausgegangen werden muss. Auffallend mehr Männer litten zudem an einer chronischen bis chronisch-akuten Niereninsuffizienz: 31 Männer, 10 Frauen, insg. 41 Patienten (18,64%). Ähnliches galt für eine vorbeschriebene koronare Herzkrankheit, an der 23 Männer, aber nur 9 Frauen litten (n=32, 14,55%) (Vgl. Abb. 9).

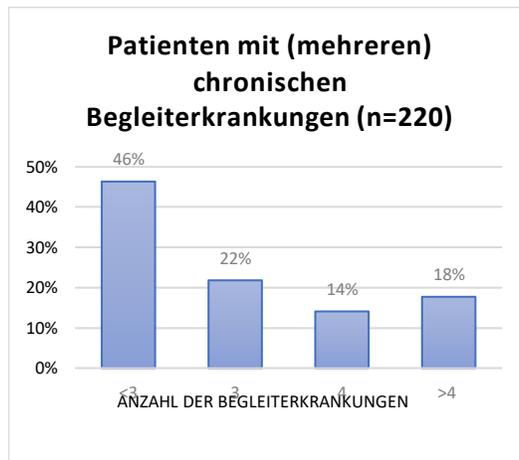


Abbildung 6:
Prozentualer Anteil von Patienten mit chronischen Begleiterkrankungen
Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten im Bezug auf das gesamte Kollektiv in Abhängigkeit der Anzahl chronischer Begleiterkrankungen

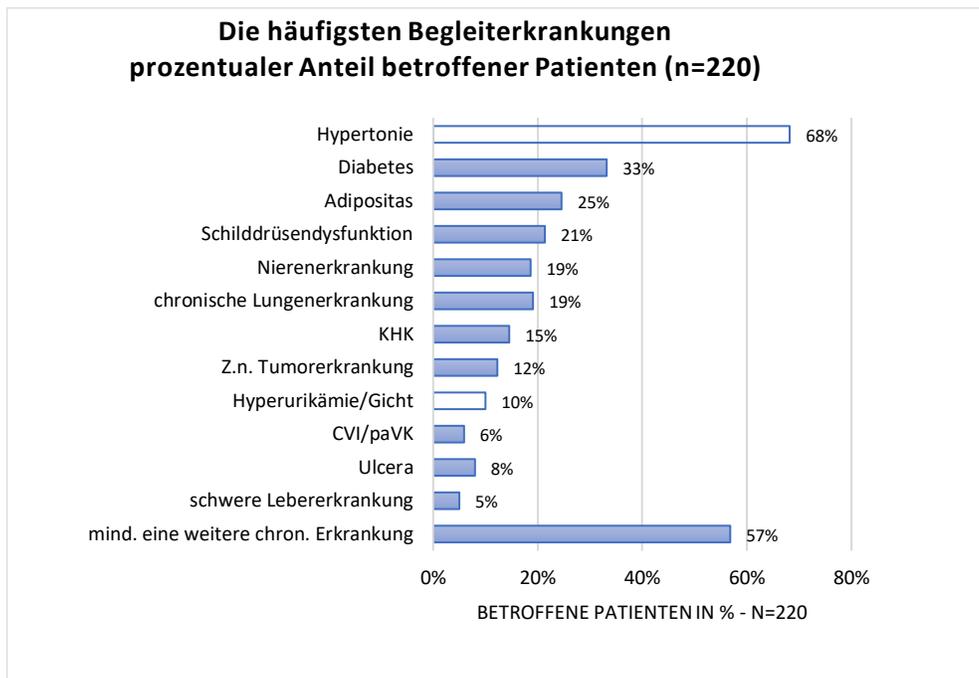


Abbildung 7:
Die häufigsten Begleiterkrankungen mit prozentualem Anteil betroffener Patienten
Dargestellt ist eine Liste der häufigsten Begleiterkrankungen der Patienten dieses Kollektivs mit prozentualem Anteil betroffener Patienten.

7.2.2 Perioperative Anämie

Bei der Mehrheit der Patienten (n=142, 64,5% des gesamten Kollektivs - 65 Frauen, 77 Männer) trat eine perioperative Anämie auf, aufgrund derer in 78,2% der Fälle (111 Patienten, bei n=142) eine Transfusion von Spender-Erythrozytenkonzentraten erfolgen musste. Zwar war bei einigen Patienten bereits präoperativ eine manifeste Anämie bekannt, nach Auswertung der Operationsberichte erhielt die überwiegende Mehrheit die Transfusionen jedoch intra- oder postoperativ.

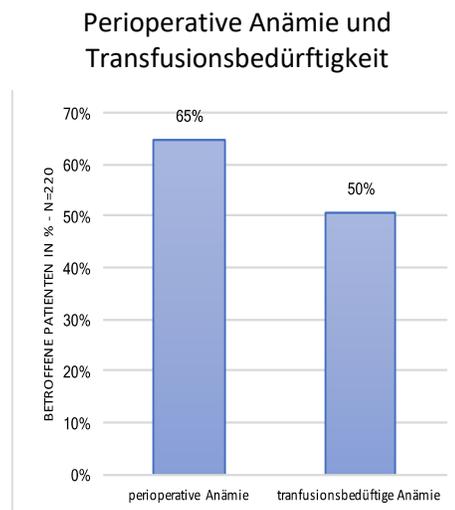


Abbildung 8:
Perioperative Anämie und Transfusionsbedürftigkeit
 Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten am gesamten Patientenkollektiv, für die eine perioperative Anämie und eine Transfusionsbedürftigkeit aufgeführt war.

7.2.3 Sonstiges

Sonstige dokumentierte relevante Patientenmerkmale und Begleiterkrankungen wurden in Tabelle 2 zusammengefasst und sowohl in Absolutzahlen, als auch anteilig am gesamten Patientenkollektiv angegeben.

Tabelle 2: **Sonstige relevante Patientenmerkmale**

<i>Sonstige Patientenmerkmale</i>		
	Anzahl Patienten	Prozent für n=220
<i>Infektfokus Zahn</i>	5	2,3%
<i>Langzeit Immunsupp.</i>	5	2,3%
<i>Rheumatologische Grunderkrankung</i>	15	6,8%
<i>Schwere Lebererkrankung</i>	11	5,0%
<i>Z.n. Tumorerkrankung</i>	26	11,8%

7.3 Ergebnisse der Operationsdaten

7.3.1 Krankenhaus der Primärimplantation



Abbildung 9:
Prozentuale Verteilung der Kliniken der Primärimplantation
Dargestellt ist die prozentuale Verteilung der Kliniken, in denen die Primärimplantation der jeweiligen Endoprothese erfolgte.

Bei der Recherche der Kliniken, in der die Primärimplantation der jeweiligen Endoprothese erfolgte, bot sich mit 71 verschiedenen Häusern ein breites geographisches Spektrum. Da es sich dabei zumeist um wenige bis einzelne Patienten aus den unterschiedlichen Kliniken handelte, erscheint deren Aufzählung wenig sinnvoll. Diese Fälle wurden in Abb. 12 unter ‚alle weiteren Kliniken‘ zusammengefasst und ergaben in der Summe 112 Patienten (51%). Bei 30 Patienten (14%) war die Klinik der Primärversorgung nicht eruierbar.

Die größte Untergruppe stellte die BG-Unfallklinik Tübingen mit 37 Patienten (17%) dar. Am zweithäufigsten wurden Patienten im Rahmen dieser Studie betrachtet, die ihre Prothese primär im Klinikum Sindelfingen-Böblingen – Klinikverbund-Südwest erhielten. Mit jeweils 7 Patienten folgen das Klinikum am Steinenberg Reutlingen und das Zollernalb Klinikum Balingen. In den Helios Kliniken Rottweil, im Karl-Olga-Krankenhaus Stuttgart und in der Rems-Murr-Klinik Schorndorf erfolgte bei jeweils 5 Patienten die Erstoperation.

7.3.2 Standzeiten der Prothesen

Die vorliegenden Patientendaten wurden auch hinsichtlich der Tragezeiten der Prothesen untersucht. Berücksichtigt man alle dokumentierten Daten, sowohl während der Therapie in der BGU Tübingen, als auch Daten aus Vorbriefen und Überweisungen anderer Kliniken, die in den Patientenakten hinterlegt waren, so konnte die Prothesenstandzeit für 207 Patienten errechnet werden (bei 28 Patienten fand dabei die erste Prothesenexplantation nicht in der BGU Tübingen statt, konnte jedoch durch Vor- / Überweisungsbriefe nachvollzogen werden). Es ergibt sich eine Standzeit der primär implantierten Endoprothesen bis zur ersten kompletten Prothesenexplantation im Median von 42 Monaten / 1,75 Jahren (durchschn. 67,23 Monate / 5,6 Jahre, Standardabweichung 75, 47 Monate; Zeitspanne: sofortige Explantation nach wenigen Tagen bis zu 521 Monaten / 43,41 Jahre). Dabei war oftmals bereits eine lange Krankengeschichte mit wiederholten diagnostischen Maßnahmen wie Gelenkpunktionen oder Wechsel der beweglichen Prothesenteile vorbeschrieben.

7.3.3 Primärtherapie in der BG Unfallklinik Tübingen

Nach Vorstellung, Überweisung oder Zuverlegung in die septische Endoprothetik der BGU Tübingen wurde in 182 Fällen (83%, n=220) als erste operative Maßnahme die Explantation der bisherigen Prothese und Implantation eines geeigneten Spacers durchgeführt. In jeweils drei Fällen erfolgte direkt ein einzeitiger Wechsel der einliegenden Prothese, bei einem Patienten wurde zunächst ein bereits implantiertes Spacersystem gewechselt, ein weiterer Patient erhielt lediglich eine Revision und Spülung des betroffenen Gelenks und bei drei weiteren Patienten musste als Erstmaßnahme in unserem Haus eine Extremität amputiert werden. Eine Girdlestonesituation wurde bei 11 Patienten angelegt, bei zwei weiteren eine Arthrodesse.

Bei allen weiteren Patienten wurden andere Maßnahmen, wie das Anlegen einer

Dauerdrainage unter Belassung der Endoprothese, Drahtcerclagen beziehungsweise Fixateur externe bei periprothetischen Frakturen, Hämatomausräumungen oder lediglich das Anlegen eines Vakuum-Schwammes vorgenommen.

7.3.4 Operatives Outcome

Bei 145 der 182 Patienten (66%, n=220), die als Erstmaßnahme eine Prothesenexplantation und Spacerimplantation erhielten, erfolgte als Folgetherapie der Wiedereinbau einer neuen Endoprothese nach geeignetem implantatfreien Intervall. Insgesamt handelte es sich also in 145 Fällen um einen zweizeitigen septischen Prothesenwechsel. Eine Reimplantation fand für weitere sieben Patienten statt, die als Ersttherapie etwas Anderes erhalten hatten, als eine Prothesenexplantation und Spacerimplantation (bspw. primär Spacerwechsel).

Nach einer Prothesenexplantation und Spacerimplantation betrug die prothesenfreie Zeit bis zum Wiedereinbau einer neuen Endoprothese im Median 14 Wochen (durchschn. 16,26 Wochen, Standardabweichung 10,98 Wochen; mit einer kürzesten Spanne von zwei Wochen und einer maximalen Zeitdauer zwischen Ex- und Reimplantation von 90 Wochen).

Berücksichtigt man für die Berechnung der Zeitspanne zwischen Erstmaßnahme in der BGU Tübingen und Implantation einer neuen Endoprothese auch alle die Patienten, die zwar eine neue Prothese erhielten, jedoch nicht zwingend wie oben beschrieben, eine Spacerimplantation als Ersttherapie (beispielsweise primär ein Spacerwechsel) durchgeführt wurde, so ergaben sich im Median 14 Wochen (durchschn. 18,13 Wochen, Standardabweichung 18,3 Wochen; kürzeste Dauer von einer Woche und einem Maximum von 185 Wochen).

Bei allen elf Patienten, bei denen zunächst eine Girdlestonesituation geschaffen wurde, wurde diese entweder allein nach Klinik und bildgebender Diagnostik, oder

nach einer zusätzlichen Sichtung der Gelenksituation im Rahmen eines erneuten Revisionseingriffs dauerhaft belassen. Bei 16 weiteren Patienten wurde als zweite operative Therapie eine dauerhafte Arthrodeese ihres Kniegelenks vorgenommen. Fünf Patienten erhielten als Zweittherapie eine Amputation einer Extremität.

7.3.5 Summe der operativen Maßnahmen

Wertet man die Daten hinsichtlich der Häufigkeit von Wechseloperationen pro Patient aus, erhielten 85 Patienten (39%, n=220) im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte vor der definitiven Prothesenexplantation in der BG Unfallklinik Tübingen einen Revisionseingriff mit Wechsel einzelner Prothesenkomponenten oder der gesamten Prothese. 19 weitere Patienten (9%, n=220) erhielten im Verlauf zwei, 8 Patienten (4%, n=220) erhielten drei solcher Wechseloperationen. Insgesamt wurde also bei 112 Patienten (51%, n=220) im Vorfeld mindestens ein Revisionseingriff durchgeführt. Entsprechend handelt es sich in Summe für das gesamte Patientenkollektiv um mindestens 145 Revisionseingriffe mit Wechsel von Einzelkomponenten oder ganzen Prothesen vor der definitiven Prothesenexplantation mit/ohne Spacerimplantation, Ruhigstellung des Gelenkes oder Amputation in der BG Unfallklinik Tübingen.

7.4 Erregernachweise

Durchschnittlich wurden bei allen 220 Patienten dieser Studie im gesamten Krankheitsverlauf mit allen oben genannten mikrobiologischen Diagnostiken in der BGU Tübingen 1,5 Erreger einer periprothetischen Infektionen nachgewiesen, mit einem Minimum von 0 Erregern bei 51 Patienten (23%) und einem Maximum von 8 Erregern bei einem Patienten (0,0%) – hier war jedoch bei mindestens zwei Erregern von einer Kontamination auszugehen.

Bei den meisten Patienten (79, 36% bei n=220) wurde ein Erreger detektiert, bei 50 weiteren Patienten (23%) wurden im Verlauf insgesamt zwei Erreger gefunden. (Vgl. Abb. 12)

Dabei konnten bei 113 Patienten (51%, n=220) jeweils ausschließlich Monobesiedelungen (eventuell mit verschiedenen Erregern in mehreren Operationen) nachgewiesen werden. Bei 45 Patienten (20%, n=220) fand sich im Verlauf eine Mischinfektion mit zwei Erregern, bei 9 Patienten (4%, n=220) mit drei, bei 2 Patienten mit vier und bei einem mit 5 Erregern, die im Material aus demselben operativen Eingriff eindeutig nachgewiesen werden konnten.

(Bei diesen Angaben wurden ausschließlich alle therapie relevanten Erregernachweise berücksichtigt. Die Befunde, die als sichere Kontamination zu werten waren, wurden nicht mit eingerechnet.) (Vgl. Abb. 13)

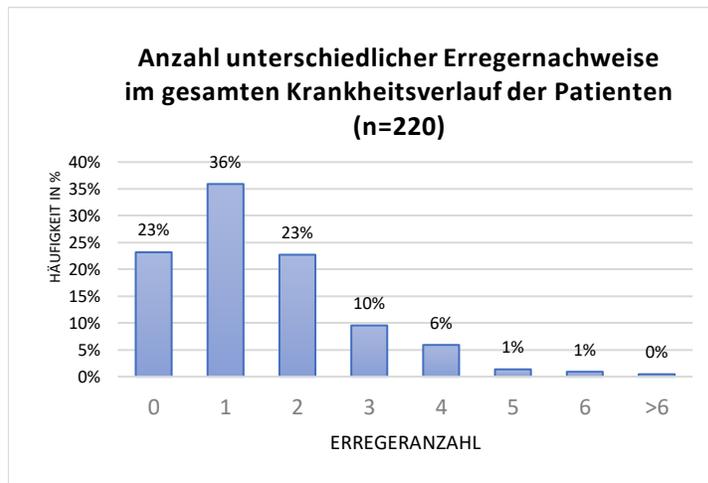


Abbildung 10:
Anzahl unterschiedlicher Erregernachweise
 Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten am gesamten Patientenkollektiv nach Anzahl der jeweils nachgewiesenen Erreger

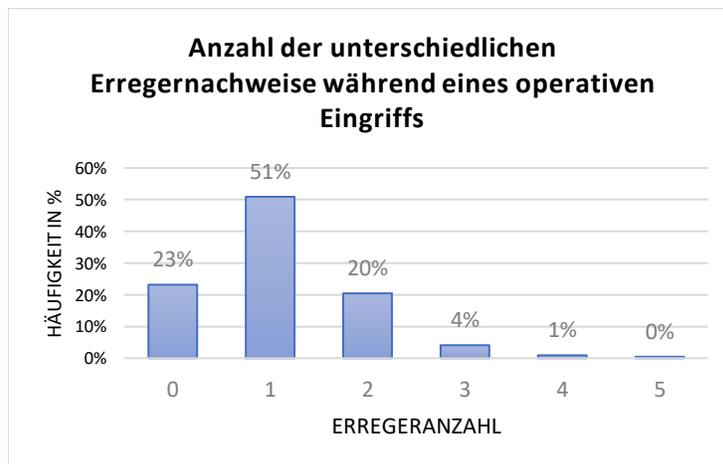


Abbildung 11:
Anzahl unterschiedlicher Erreger während eines operativen Eingriffes
 Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten am Gesamtkollektiv abhängig von der Anzahl unterschiedlicher Erreger, die während eines operativen Eingriffes nachgewiesen wurden.

7.4.1 Keimspektrum

Alle mikrobiologischen Ergebnisse wurden auf Häufigkeit der Nachweise der unterschiedlichen Bakterienspezies untersucht. Diese wurden in hoch-virulente und niedrig-virulente und multiresistente Erreger unterteilt und in den Tabellen 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3: Anzahl der Nachweise hoch-virulenter Erreger

	S. aureus	Enterokokken	E. coli	Streptokokken alpha-Hämolyse	Streptokokken beta-Hämolyse	Gram - Stäbchen
<i>Kontamination</i>	/	/	/	/	/	/
<i>Kontamination nicht auszuschließen</i>	/	/	/	/	/	/
<i>Sicherer Infektionsnachweis</i>	24	26	5	11	9	20
<i>Wiederholt</i>	20	6	2	/	3	3
<i>Ex domo</i>	11	3	1	/	1	1
<i>Oberflächlich</i>	5	2	1	/	1	5
<i>Insg. therapielevant</i>	60	37	9	11	14	29

Tabelle 4: Anzahl der Nachweise niedrig-virulenter Erreger

	S. epidermidis	Gram + Stäbchen	Gram + Kokken	Sonstige
<i>Kontamination</i>	9	17	9	
<i>Kontamination nicht auszuschließen</i>	19	11	24	
<i>Sicherer Infektionsnachweis</i>	26	10	16	6
<i>Wiederholt</i>	27	4	5	
<i>Ex domo</i>	6	1	2	
<i>Oberflächlich</i>	2	2	5	
<i>Insg. therapielevant</i>	78	26	47	6

Dargestellt wurden eine definitive Kontamination, eine Gesamtkonstellation, in der eine Kontamination nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, ein sicherer Infektionsnachweis, ein wiederholter Nachweis desselben Erregers in zeitlich nacheinander durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen, die vorbeschriebenen Nachweise anderer Kliniken (beispielsweise aus Überweisungsbriefen) sowie rein oberflächliche Abstrichergebnisse. Als tatsächlich therapierelevant wurden dabei alle Kategorien gewertet, ausgenommen die sichere Kontamination und die Befunde oberflächlicher Abstriche.

Die Therapierelevanz wurde entsprechend der Einteilung auf S. 23-24 bewertet.

Dabei waren mit insgesamt 160 therapierelevanten Erregernachweisen die hochvirulenten Erreger stärker vertreten.

Das häufigste Bakterium dieser Gruppe war *Staphylococcus aureus*, mit 60 Nachweisen, gefolgt von Enterokokken und Gramnegativen Stäbchen.

Bei den niedrigvirulenten Erregern führte *Staphylococcus epidermidis* mit 78 von 151 Infektionsnachweisen sowohl in dieser Gruppe, als auch im gesamten Patientenkollektiv am häufigsten zu einer Infektion. Aber auch grampositive Kokken und Stäbchen boten mit insgesamt 73 therapiebedürftigen Befunde einen erheblichen Anteil.

Unter ‚Sonstige‘ wurden alle weiteren Keime zusammengefasst, die sich keiner dieser Gruppe eindeutig zuordnen ließen, wie beispielsweise *Fingoldia magna* (*Peptostreptococcus magnus*) oder *Abiotrophia defectiva*.

12 der *Staphylococci epidermidis* wiesen so viele Resistenzen gegen Antibiotika auf, dass sie vom mikrobiologischen Labor als ‚multiresistent‘ angegeben wurden. Ebenso häufig fand sich eine Methicillin-Resistenz unter den *Staphylococci aurei*. Außerdem fanden sich zwei Extended-Spectrum-Betalaktamasen-Bildner und ein multiresistenter *Staphylococcus haemolyticus* unter den Erregern

Tabelle 5:
Anzahl der nachgewiesenen multiresistenten Erreger

<i>Mr Staph. Epidermidis</i>	12
<i>MRSA</i>	12
<i>ESBL</i>	2
<i>Mr Staph. haemolyticus</i>	1

7.5 Arbeitsdiagnosen und Infektionsverlauf

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die häufigsten Arbeitsdiagnosen in Absolutzahlen und deren prozentualen Anteil am Gesamtkollektiv. Die Arbeitsdiagnosen stehen im direkten Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf der Infektion der jeweiligen Patienten.

Am häufigsten wurde die Diagnose einer periprothetischen Infektion ohne nähere Bezeichnung gestellt. Am zweithäufigsten, mit jeweils 24,1% folgten die Diagnosen der chronischen periprothetischen Infektion und der Low-grade-Infektion. Akute und frühe Infektionen traten deutlich seltener auf.

Tabelle 6: **Arbeitsdiagnosen und deren Häufigkeit**

<i>Arbeitsdiagnosen</i>		
<i>Frühinfekt</i>	8	3,6%
<i>Low-grade Infekt</i>	53	24,1%
<i>Chronisch periprothetisches Infektgeschehen</i>	53	24,1%
<i>Spätinfekt</i>	4	1,8%
<i>Akute Exazerbration eines chronischen Infektgeschehens</i>	6	2,7%
<i>Periprothetischer Infekt – nicht näher bezeichnet</i>	88	40%
<i>Sonstige</i>	8	3,6%
<i>Gesamt</i>	220	100%

7.6 Auswertung der bildgebenden Diagnostik

7.6.1 Röntgen / CT / MRT

Alle 220 Patienten dieser Studie erhielten eine präoperative radiologische Diagnostik mittels konventionellem Röntgen in zwei Ebenen in der BG Unfallklinik Tübingen oder brachten Voraufnahmen aus einer anderen Klinik der letzten 30 Tage mit. Neben zahlreichen radiologischen Hinweisen auf Arthrose bedingte Destruktionen der Gelenke (Sklerosierung, Gelenkspaltverschmälerung, Geröllzysten, etc.) wurde bei 55 (25%, n=220) Patienten ein periprothetischer Lythesaum und bei 55 (25%, n=220) Patienten eine eindeutige Prothesenlockerung beschrieben.

Insgesamt 12 Patienten erhielten als diagnostische Ergänzung eine Computertomographie ihrer infizierten Gelenkprothese. Bei 8 dieser Patienten (4%, n=220) zeigten sich sowohl im Röntgen, als auch im CT bildmorphologische Hinweise auf eine periimplantäre Infektion beziehungsweise Implantatlockerung. Bei 3 Patienten (1%, n=220) wurde mittels CT der Verdacht einer Infektion des Gelenks erhärtet, während das konventionelle Röntgenbild unauffällig erschien. Bei einem Patienten erbrachten weder das konventionelle Röntgen, noch das CT einen Hinweis auf eine Infektion.

Lediglich zwei Patienten mussten sich zusätzlich zum konventionellen Röntgen einer Magnetresonanztomographie unterziehen. Bei einem der beiden Patienten bestätigte dies den Verdacht, der bereits durch das Röntgenbild gestellt wurde, bei dem anderen konnten nur im MRT Hinweise auf eine Infektion gefunden werden.

7.6.2 Szintigraphie

Bei 28,6% der Patienten (63, bei n=220) wurden zudem eine Leukozyten-Szintigraphie zur Detektion einer periimplantären Infektion, insbesondere bei Verdacht auf eine ausgeprägte Weichteilbeteiligung, durchgeführt. Bei 4 dieser 63 Patienten zeigte sich in der Szintigraphie keine Mehranreicherung, während im konventionellen Röntgen Lysesäume und eindeutige Prothesenlockerungen nachgewiesen wurden. Für 49 (78%, n=63) Patienten deckten sich die Befunde der beiden Untersuchungsmethoden im Hinblick auf den Verdacht einer Infektion. Bei 9 Patienten (14%, n=63) lieferte ausschließlich die Szintigraphie einen Hinweis auf eine Infektion.

7.7 Auswertung der mikrobiologischen Diagnostik

Die mikrobiologischen diagnostischen Maßnahmen, die bei den Patienten dieser Studie durchgeführt wurden, sind in Abb. 15 veranschaulicht.

Die in den folgenden Abbildungen enthaltenen Absolutzahlen beziehen sich auf alle operativen Eingriffe und die daraufhin angeforderten mikrobiologischen Diagnostiken pro Patient während des gesamten dokumentierten Krankheitsverlaufs zwischen 01/2011 und 12/2015, jedoch nicht auf die Summe der jeweils einzeln durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen. Es wurde nur ausgewertet, welche diagnostischen Verfahren bei einem Patienten im Rahmen aller seiner operativen Eingriffe insgesamt angewendet wurden und ob diese einen Nachweis erbrachten, jedoch nicht wie viele einzelne Untersuchungen insgesamt, zum Beispiel einzelne PCRs, durchgeführt wurden.

Bei 3 der 220 Patienten dieser statistischen Datenerhebung wurde keine prä-, intra- oder postoperative Erregerdiagnostik mit oben genannten Maßnahmen durchgeführt. Ein Patient erhielt lediglich eine präoperative Gelenkpunktion mit Aspiration und mikrobiologischer Untersuchung der Gelenkflüssigkeit.

Bei 216 Patienten wurde eine mikrobiologische Untersuchung von mittels intraoperativer Abstriche gewonnener Gewebeproben durchgeführt. Bei 36 Patienten blieb es bei dieser Erregerdiagnostik, in 10 Fällen erfolgte zusätzlich eine Gelenkpunktion. 170 Patienten erhielten zusätzlich zur Kultur der Abstriche eine PCR-Diagnostik von intraoperativ gewonnenem Material. Für 128 Patienten blieb es bei dieser Kombination, in 27 Fällen wurde diese um eine Punktion erweitert, 42 Patienten erhielten eine Dreifachdiagnostik mit Kultur, PCR und Sonikation der Endoprothese. Bei 15 Patienten wurde diesem bereits breiten diagnostischen Spektrum eine Punktion hinzugefügt. In 2 Fällen wurden intraoperative Abstriche und die Sonikation einer explantierten Endoprothese durchgeführt. (Vgl. Abb. 14)

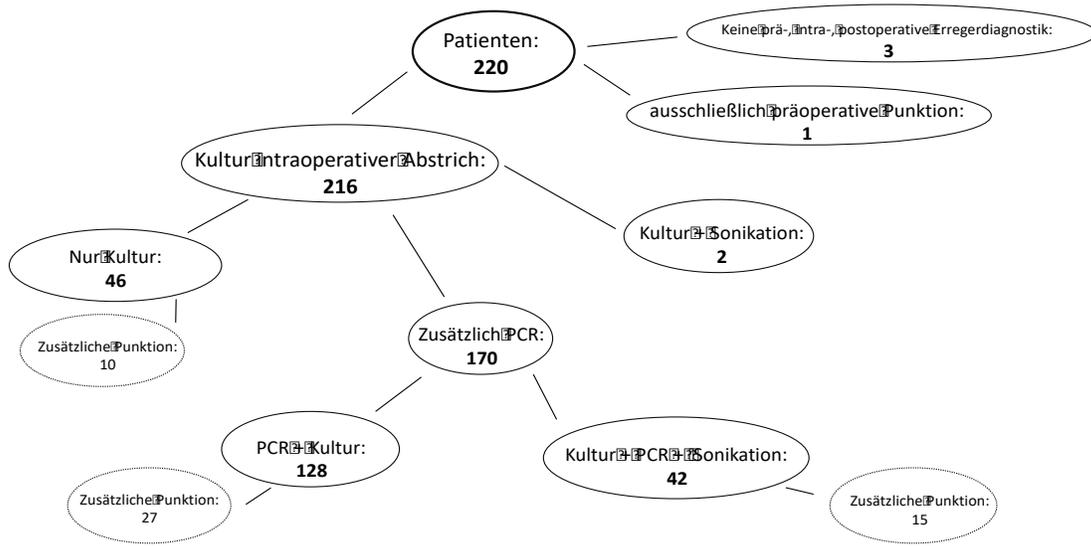


Abbildung 12:
**Übersicht der durchgeführten mikrobiologischen Untersuchungen aller Patienten
 des Kollektivs**

7.7.1 Intraoperativer Abstrich und mikrobiologische Untersuchung

Die Entnahme intraoperativer Abstriche und deren anschließende mikrobiologische Untersuchung im Labor stellt damit das umfangreichste Instrument der Erregerdiagnostik in diesem Patientenkollektiv dar.

Die Sensitivität dieser Diagnostik wird, vor dem Hintergrund, dass alle Patienten eindeutige klinische Hinweise auf eine periimplantäre Infektion aufwiesen, in Abb. 15 veranschaulicht.

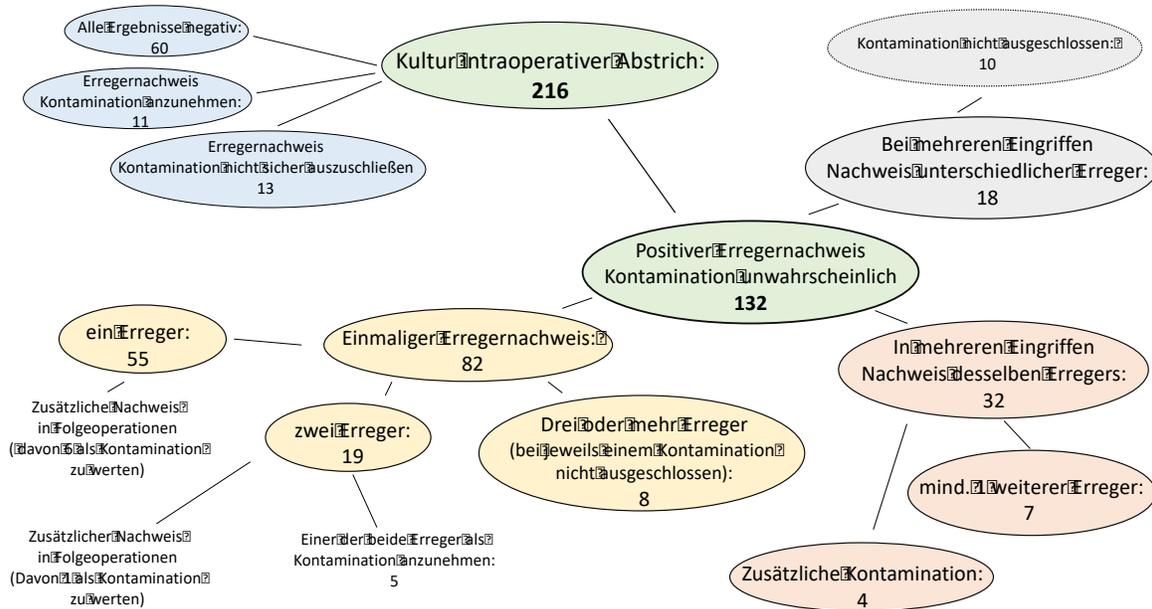


Abbildung 13:
Übersicht der Ergebnisse der Kulturen intraoperativer Abstriche

216 Patienten wurden intraoperative Abstriche entnommen.

Bei 60 Patienten waren im gesamten Krankheitsverlauf alle mikrobiologischen Untersuchungen der Abstriche ohne wegweisenden Befund. Es konnte kein Bakterium nachgewiesen werden.

Bei 11 Patienten konnte zwar ein Erreger nachgewiesen werden, jedoch war hier aufgrund des geringen und langsamen Wachstumsverhaltens eines niedrigvirulenten Erregers von einer Kontamination auszugehen. Bei 13 Patienten waren die Nachweise nicht eindeutig, um sicher von einer Infektion ausgehen zu können, beziehungsweise um eine Kontamination anzunehmen. Diese fraglichen Erregerbefunde wurden aufgrund des klinischen Verdachts auf eine periprothetische Infektion dennoch antibiogrammgerecht therapiert.

 In 132 Fällen war von einer sicheren Infektion bei eindeutige mikrobiologischen Befund auszugehen.

 Bei 55 Patienten wurde einmalig ein Bakterium nachgewiesen. Bei 19 Patienten wurden in einem operativen Eingriff zwei Erreger gefunden. Hier muss jedoch in 5 Fällen von einer Monobesiedelung ausgegangen werden, da der zweite Keim die Kriterien einer Kontamination erfüllt. In 8 Fällen wurden drei oder mehr Erreger nachgewiesen. Hier war jedoch jeweils von einer dualen Besiedelung auszugehen. Die zusätzlichen Keime erfüllten nicht die Kriterien für einen sicheren Infektionsnachweis.

 Bei 32 Patienten konnte in mehreren zeitlich aufeinanderfolgenden, teils Wochen bzw. Monate auseinanderliegenden Eingriffen, immer wieder dieselben Erreger mit demselben Antibiogramm nachgewiesen werden. 7 dieser 32 Patienten erlitten im Verlauf eine zusätzliche Koinfektion mit mindestens einem weiteren Erreger, bei weiteren 4 Patienten war im Verlauf lediglich von einer zusätzlichen Kontamination auszugehen.

 Bei 18 Patienten zeigten sich in mehreren Operationen unterschiedliche Erreger in den Kulturen. Bei 10 dieser Patienten konnte eine Kontamination nicht ausgeschlossen werden, 8 Patienten erlitten gesichert eine periprothetische Infektion mit wechselnden Infektionserregern.

7.7.2 PCR intraoperativ gewonnener Proben

Bei 170 Patienten wurde bei mindestens einer Operation zusätzlich zur Kultur eine PCR-Diagnostik angefordert. Diese beiden diagnostischen Verfahren ließen sich aufgrund ihrer hohen Fallzahl hinsichtlich ihrer Sensitivität gut vergleichen und sind in Abb. 18 dargestellt:

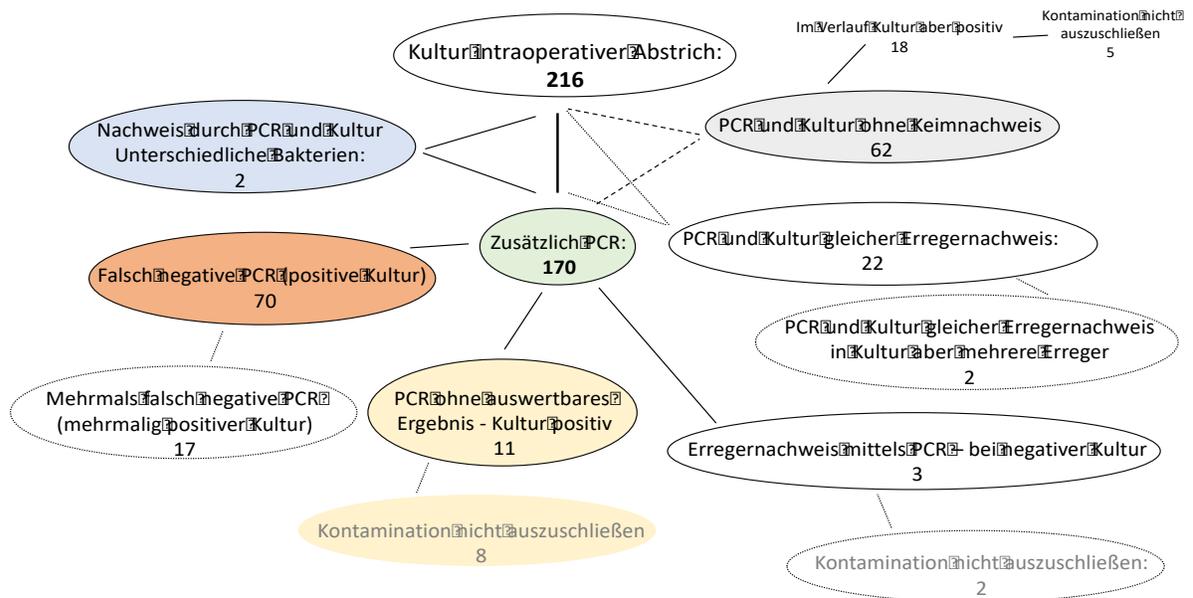


Abbildung 14:
Übersicht der Ergebnisse der PCRs im Vergleich mit den Ergebnissen intraoperativer Abstriche

○ Für 62 Patienten erbrachten weder Kultur noch PCR einen positiven Erregernachweis. In 18 dieser Fälle waren zwar PCR und Kultur derselben Operation negativ, jedoch wurde in einem kurz zuvor erfolgten Eingriff oder einem zeitnahen Folgeeingriff (gleicher stationärer Aufenthalt, <10 d zwischen den einzelnen Eingriffen) mittels Kultur ein Erreger nachgewiesen. In diesen vorangegangenen Eingriffen, beziehungsweise den Folgeeingriffen, wurde jedoch

ausschließlich Material für Kulturen zur Diagnostik verschickt und keine zusätzliche PCR mehr angefordert. (In 5 Fällen war von einer Kontamination auszugehen.)

Bei 22 Patienten erbrachten die Abstriche und die PCR den Nachweis des gleichen Erregers. Für zwei dieser Patienten konnte mittels Kultur eine Kobesiedelung eindeutig nachgewiesen werden, während in der PCR nur ein Erreger gefunden wurde.

Bei zwei Patienten erbrachten Kultur und PCR einen unterschiedlichen bakteriellen Nachweis für denselben operativen Eingriff. Eine Kontamination war jeweils sehr unwahrscheinlich.

In insgesamt drei Fällen konnte mittels PCR ein Bakterium nachgewiesen werden, während die Kultur der intraoperativen Abstriche negativ blieb. In zwei dieser Fälle konnte eine Kontamination jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Bei 70 Patienten blieb das Ergebnisse der PCR negativ, obwohl in der Kultur ein Bakterium nachgewiesen werden konnte. Bei 17 dieser Patienten war dies im Verlauf bei mehreren operativen Eingriffen der Fall.

Bei 11 Patienten trat die Kombination einer nicht auswertbaren / inhibierten PCR Diagnostik auf, während die Kultur einen Erregernachweis erbrachte. Hier war jedoch in 8 Fällen von einer Kontamination der Abstriche oder Kulturen auszugehen. Schließlich wies die PCR bei drei Patienten einen Erreger nach, während die Kultur ohne positiven Befund blieb. Aber auch hier ist in zwei Fällen lediglich von einer Kontamination auszugehen.

Diese Ergebnisse wurden zur Übersicht zusätzlich in Abbildung 17 in Form von Balkendiagrammen veranschaulicht und prozentual angegeben.

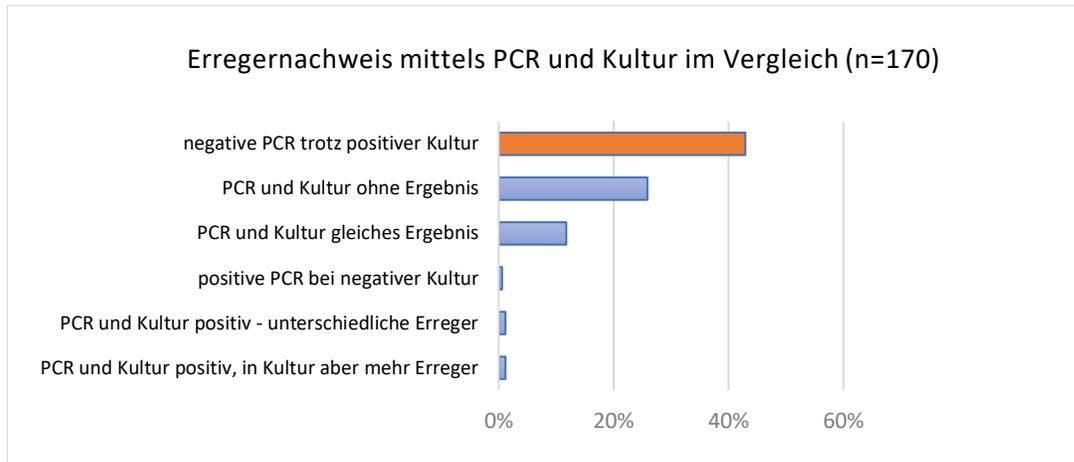


Abbildung 15:
Erregernachweis mittels PCR und Kulturen intraoperativer Abstriche im Vergleich
Dargestellt ist der Vergleich der Erregernachweise mittels PCR und Kulturen intraoperativer Abstriche im prozentualen Verhältnis

7.7.3 Sonikation explantierter Endoprothesen

Seit Beginn des Jahres 2014 wird an der BG Unfallklinik Tübingen als Ergänzung zu intraoperativen Abstrichen und PCRs die Sonikation explantierter Prothesen /-komponenten zur Detektion von Infektionserregern eingesetzt.

Bei dem Patientenkollektiv im Rahmen dieser Studie wurde dieses Verfahren in 42 Fällen angewandt (zusätzlich zur kulturellen Bebrütung von durch intraoperativen Abstrichen gewonnenem Material). Somit war auch hier, zumindest mit einer kleinen Fallzahl, die Effizienz der beiden Methoden vergleichbar.

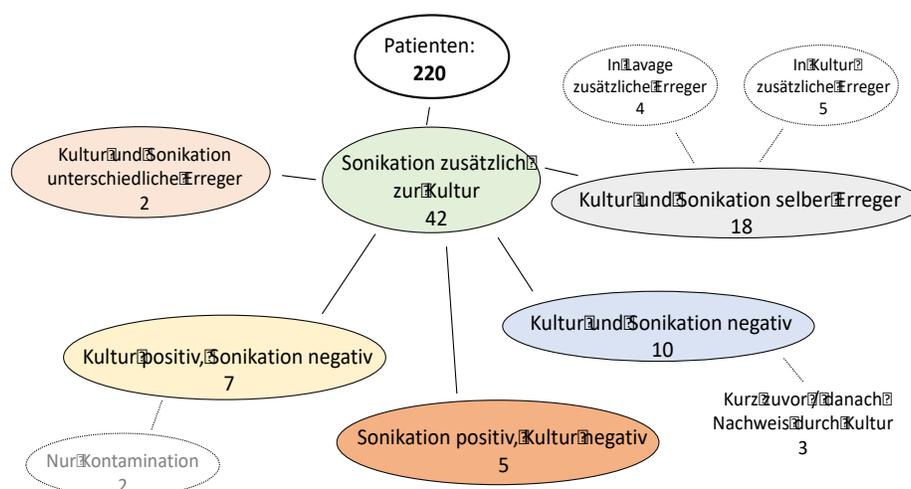


Abbildung 16:
Übersicht der Ergebnisse der Kulturen intraoperativer Abstriche und der Sonikation mit mikrobiologischer Untersuchung explantierter Prothesen

- In zwei Fällen wiesen Lavage und Kultur unterschiedliche Erreger nach.
- In fünf Fällen blieb das Ergebnis der Ultraschall-Diagnostik ohne Befund, während sich in den Kulturen zu den Gewebeproben ein Bakterium anzüchten ließ. Gleiches galt für zwei weitere Fälle, allerdings gibt es hier Hinweise auf eine Kontamination der Kultur, womit sowohl die Untersuchung der Lavage, als auch die der Abstriche keinen Befund erbracht hätte.

- Bei fünf Patienten konnte nur in der Lavage ein Erreger detektiert werden.
- Bei 10 Patienten (23,80% bei n=42) konnte im gesamten stationären Verlauf weder mittels Untersuchung der Lavage, noch mittels gleichzeitiger kultureller Bebrütung ein Erreger nachgewiesen werden. Bei drei dieser Patienten wurde jedoch in einem kurz zuvor oder zeitlich unmittelbar danach erfolgtem Eingriff (selber stationärer Aufenthalt, <10 d zwischen den einzelnen Eingriffen), in welchem nur Material für Kulturen zur Diagnostik verschickt und keine Lavage durchgeführt wurde, mittels kultureller Anzucht ein Erreger nachgewiesen.
- Bei 18 Patienten (42,85% bei n=42) konnten durch Untersuchung der Lavage und der Kultur dieselben Erreger nachgewiesen werden. Bei vier dieser Patienten wurde in der Lavage eine weitere bakterielle Spezies nachgewiesen, bei fünf Patienten konnte in der Kultur ein zusätzlicher Erreger gefunden werden.

Auch diese Ergebnisse wurden zur besseren Übersicht zusätzlich in einem Balkendiagramm, Abb. 19, dargestellt und prozentual angegeben.

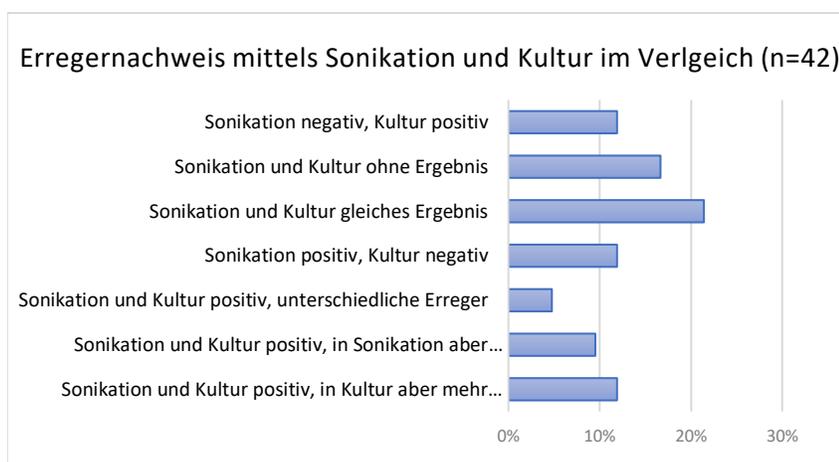


Abbildung 17:
Erregernachweis mittels Sonikation und Kultur im Vergleich
 Dargestellt ist der Vergleich der Erregernachweise mittels Sonikation und Kulturen intraoperativer Abstriche im prozentualn Verhältnis

7.7.4 Vergleich der mikrobiologischen Ergebnisse bei Prothesenexplantation und Reimplantation

Weiterhin wurden die mikrobiologischen Ergebnisse intraoperativer Abstriche bei Explantation einer Endoprothese, sowie bei Reimplantation derselben Patienten gegenübergestellt. Tabelle 7 gibt eine Übersicht der Absolutzahlen, Tabelle 8 eine Übersicht über den Verlauf der einzelnen Patienten wieder.

Insgesamt fehlte die Diagnostik mittels intraoperativen Abstrichen während der Explantation bei 7 Patienten, beziehungsweise bei 8 Patienten während der Reimplantation. In Einzelfällen handelte es sich um ein Versäumnis der Entnahme, bei den meisten dieser Patienten war jedoch bereits durch Vorbriefe externer Häuser oder die Untersuchung von Gelenkflüssigkeit ein Erreger identifiziert worden.

Für 95 Patienten fiel bereits bei Explantation der Endoprothese das Ergebnis der mikrobiologischen Diagnostik negativ aus. Für 157 Patienten traf dies bei Wiedereinbau der Prothese zu. In 22 weiteren Fällen wurde bei Explantation zwar ein Erreger nachgewiesen, dieser war jedoch als mögliche Kontamination zu werten. Selbiges galt für 11 Patienten bei der Reimplantation. Bei einer Explantation, beziehungsweise bei 27 Reimplantationen waren die Eingriffe nicht vermerkt. Gründe hierfür waren beispielsweise das Belassen einer zuvor angelegten Girdlestonesituation oder eine Oberschenkelamputation. (Vgl. Tab. 7)

Da aufgrund fehlender Abstriche oder auswärtiger Eingriffe nicht alle Daten verfügbar waren, konnte eine individuelle Verlaufsdokumentation nur bei 183 Patienten durchgeführt werden. Bei 80 Patienten wurde weder bei Explantation, noch bei Implantation einer neuen Prothese mittels intraoperativer Abstriche ein Erreger nachgewiesen. In 21 weiteren Fällen lagen ausschließlich negative Befunde vor und solche, die als Kontamination zu werten waren. Bei 10 Patienten konnte sowohl bei Explantation, als auch bei Reimplantation

derselbe Erreger mit demselben Resistenzmuster nachgewiesen werden. Bei 65 Patienten war ein zunächst positiver Nachweis bei Wiedereinbau negativ ausgefallen, wobei in 7 Fällen bereits beim ersten Abstrich eine Kontamination nicht sicher ausgeschlossen werden konnte. Bei 7 weiteren Patienten waren die zunächst negativen Abstriche nach Wiedereinbau positiv, wobei auch hier zumindest in einem Fall von einem durch Kontamination falsch positiven Ergebnis ausgegangen werden muss. (Vgl. Tab. 8)

Tabelle 7:
Vergleich der mikrobiologischen Ergebnisse intraoperativer Abstriche bei Prothesenex- und Reimplantation

Vergleich des Erregernachweises von Ex- und Reimplantation		
	Expl.	Reimpl.
Abstriche nicht durchgeführt	7 (3,2%)	8 (3,6%)
Kein Erregernachweis	95 (43,20%)	157 (71,4%)
Erregernachweis	95 (43,20%)	17 (7,7%)
Kontamination anzunehmen / nicht auszuschließen	22 (10%)	11 (5,00%)
Eingriff nicht vermerkt	1 (0,50%)	27 (12,3%)
Gesamt	220 (100%)	220 (100%)

Tabelle 8:
Individueller Verlauf der einzelnen Patienten im Vergleich der mikrobiologischen Ergebnisse durch intraoperative Abstriche bei Prothesenexplantation und -reimplantation

Individueller Verlauf von Ausbau zu Wiedereinbau	
Kein Verlauf möglich	37 (16,8%)
Jeweils kein Erregernachweis (Nur negative Abstriche und Kontaminationen)	80 (36,4%) (21 (9,5%))
Jeweils Erregernachweis	10 (4,5%)
Positiv -> Negativ (Positiv -> Kontamination anzunehmen)	58 (26,4%) (7 (3,2%))
Negativ -> Positiv (Kontamination anzunehmen -> positiv)	6 (2,7%) (1 (0,5%))
Gesamt	220 (100%)

8 Diskussion

Periprothetische Infektionen sind eines der größten und schwerwiegendsten Risiken für ein Implantatversagen in der endoprothetischen Chirurgie. (23, 26-28) Einmal aufgetreten führen sie nicht selten zu dramatischen gesundheitlichen Einschränkungen für den betroffenen Patienten und stellen auch aus sozioökonomischer Sicht ein großes Problem dar. Obwohl durch Forschung und Einführung standardisierter Operationsbedingungen, wie eine geeignete perioperative Antibiotikumprophylaxe, sterile Operationsbedingungen und die Verwendung von innovativen Implantatmaterialien, die postoperative Infektionsrate bereits deutlich gesenkt werden konnte, bleibt die implantatassoziierte Infektion nach wie vor eine ernstzunehmende Komplikation. (4, 28, 29)

Unterschiedliche Vor- und Begleiterkrankungen und individuelle Risikofaktoren der Patienten erhöhen nachweislich die Wahrscheinlichkeit nach einer endoprothetischen Gelenkversorgung eine periprothetische Infektion zu erleiden. (30, 31)

Es ist daher notwendig, Patienten mit einem größeren Risikoprofil frühzeitig zu identifizieren, um durch eine geeignete Prophylaxe, engmaschige Kontrollen und gegebenenfalls frühzeitige Intervention eine Infektion zu verhindern, beziehungsweise zu beherrschen.

Insbesondere die mikrobiologische Diagnostik spielt in diesem Zusammenhang eine maßgebliche Rolle. Der Detektion des infektionsauslösenden Erregers kommt höchste Priorität zu und ist wichtigste Voraussetzung für eine adäquate antibiotische Therapie und damit für die Heilung des Patienten.

Diese beiden Hauptaspekte, das patientenspezifische Risikoprofil und die mikrobiologische Diagnostik als Kernpunkt für einen Therapieerfolg, sollen im Folgenden im Hinblick auf die Ergebnisse dieser Studie näher erläutert werden.

8.1 Diskussion der Patientendaten

8.1.1 Diskussion der Alters- und Geschlechtsverteilung

Bleß et al fassten in den Jahren 2013 und 2014 ausführlich erhobene Daten zur deutschlandweiten endoprothetischen Erst-Versorgung von Knie- und Hüftgelenk, sowie zu Revisions- und Wechseleingriffen zusammen und beziehen sich dabei unter anderem auf Angaben des Statistischen Bundesamtes. (32)

Ein Vergleich unserer Studie mit diesen Ergebnissen ermöglicht es, die Ergebnisse dieser Studie im Bezug zur deutschlandweiten Endoprothetik zu setzen.

Insgesamt waren knapp 10% mehr männliche Patienten in unserem Kollektiv vertreten. Bei Bleß et al wird, bedingt durch die häufigere Prävalenz einer Arthrose und die höhere Lebenserwartung, angegeben, dass Frauen häufiger eine Prothese des Knie- oder Hüftgelenkes erhalten als Männer. Möglicherweise ist also das männliche Geschlecht ein abhängiger Risikofaktor für eine endoprothetische Infektion oder es liegt auf Grund unserer deutlich kleineren Stichprobe ein Zufallsbefund vor. Aber auch Bleß et al kommen zu dem Ergebnis, dass bei Männern im Vergleich zu Frauen im Verhältnis zur Primärimplantationen häufiger ein Revisions- oder Wechseleingriff durchgeführt werden muss.

Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs betrug zum Zeitpunkt der Datenerhebung 73,64 Jahre. Zum Zeitpunkt des ersten operativen Eingriffes in der BG Unfallklinik Tübingen betrug das Durchschnittsalter 69,49 Jahre. Die Frauen waren geringfügig älter. Dies deckt sich zwar mit den Ergebnissen von Bleß et al (2013: durchschnittlich 69,5 Jahre), hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei einem großen Anteil unseres Kollektivs nicht um den Ersteingriff wie bei Bleß et al handelte, sondern bereits um eine Folgeoperation. Patienten der septischen Endoprothetik neigen also zu einem altersbezogen früheren Prothesenbedarf als der deutsche Durchschnitt.

Da nach dem ersten operativen Eingriff in der BG Unfallklinik Tübingen zumeist

mindestens ein weiterer operativer Folgeeingriff notwendig war, lässt sich darauf schließen, dass das durchschnittliche Patientenalter in der septischen Endoprothetik der BG Unfallklinik Tübingen mehr als 70 Jahre beträgt.

Gemäß den Angaben des Statistischen Bundesamtes wurde in den Jahren 2013 und 2014 mit 210.384 und 219.325 endoprothetischen Hüftgelenkseingriffen deutlich mehr Hüftgelenke (teil-)ersetzt als Kniegelenke (2013: 143.024, 2014:149.126). (32) In unserer Studie lagen sowohl bei Männern, als auch bei Frauen mit insgesamt 59% deutlich mehr Infektionen des Kniegelenks vor, was die Frage aufwirft, ob Kniegelenke prädisponierter für eine periprothetische Infektion sind, als Hüftgelenke. Das statistische Bundesamt gibt diesbezüglich weiterhin für das Jahr 2013 31.067 Revisionseingriffe einer Hüft-, beziehungsweise 21.678 einer Kniegelenkendoprothese an. Dabei wurden in 88% der Hüft- beziehungsweise in 84% aller Kniegelenkseingriffe ein Wechsel von Prothesen/ -komponenten durchgeführt. Dies widerspricht der Vermutung, Kniegelenke wären häufiger von einer Infektion und damit von einem Revisionseingriff betroffen.

Es handelt sich daher bei der Divergenz zu den Ergebnissen unserer Studie am ehesten um eine zufällige Verteilung durch eine im Verhältnis zur bundesweiten Endoprothetik kleineren Stichprobe.

8.1.2 Indikation der primären Endoprothetik

Für die meisten Patienten unserer Studie wurde die Arthrose als Indikation des künstlichen Gelenkersatzes vermerkt (53,45% der Hüften, 47,26% der Knie). Insbesondere für die Kniegelenke spielte die posttraumatische Arthrose eine große Rolle (21 Knie / 16,28%, 4 Hüften / 4,40%). Weitere Indikationen, wie beispielsweise ursächliche Traumata oder kongenitale Hüftdysplasie waren, deutlich seltener vertreten. In jeweils knapp 30 Fällen (26%) konnte die Indikation zum primären Gelenkersatz in den für die Studie zur Verfügung stehenden Unterlagen nicht eindeutig nachvollzogen werden. Bei Betrachtung der verfügbaren Daten dieser

Patienten und der deutschlandweiten Prävalenzzahlen für Arthrose ist davon auszugehen, dass arthrotische Veränderung der Gelenke auch hier einen Großteil der Grundproblematik darstellten.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben zur Indikation einer endoprothetischen Gelenkversorgung anderer Autoren. (32, 33)

Somit scheint die Primärindikation für eine Endoprothese keinen Einfluss auf die Entwicklung einer periprothetischen Infektion zu haben.

8.2 Diskussion des Risikos durch Komorbiditäten

Bozic und Mitarbeiter untersuchte an über 83.000 Patienten patientenspezifische Risikofaktoren für postoperative Mortalität und implantatassoziierte Infektionen. (34) In dieser Studie wurden zwar deutlich mehr Patienten berücksichtigt als in unserem Patientenkollektiv und zudem ein Alter unter 65 Jahren als Ausschlusskriterium gewählt, aufgrund der sehr ähnlichen Fragestellung im Hinblick auf mögliche Risikofaktoren lassen sich die Daten im Folgenden jedoch mit unseren Ergebnissen gut vergleichen.

8.2.1 Diabetes mellitus

Etwa 33% der Patienten dieser Studie litten an einem Diabetes mellitus. In zahlreichen Studien und Metaanalysen konnte bereits gezeigt werden, dass vor allem ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus Typ II mit einer Vielzahl an operativen Risiken verbunden ist und zu einem schlechteren postoperativen Outcome der betroffenen Patienten führt. So konnte nach Bozec et al. eine Komorbidität mit Diabetes mellitus als unabhängiger Risikofaktor für implantatassoziierte Infektionen (HR, 1.38; CI, 1.11-1.71) identifiziert werden.

Die deutlich erhöhte Prävalenz dieser Begleiterkrankung in unserem Patientenkollektiv im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung (etwa 7,2% der

18- 79 Jährigen (35)) ist durch die gezielte Selektion von Patienten, die bereits wegen der Komplikation einer Infektion behandelt werden, wenig überraschend. Da nach Auswertung unserer Statistik Diabetiker also überdurchschnittlich häufig eine implantatassoziierte Infektion erleiden, liegt ein präoperatives Screening und gegebenenfalls eine geeignete Therapie nahe.

Um vor elektiven Prothesenimplantationen eine adäquate Langzeiteinstellung zu überprüfen und so das Risiko für eine postoperative periimplantäre Infektion zu reduzieren, empfiehlt sich die präoperative HbA1c Kontrolle. Werte mit >8% sind nach Iorio et al mit einem 6,1-fach erhöhten Risiko für eine Wundinfektion nach Knieprothesenersatz verbunden und unbedingt zu vermeiden. (36)

8.2.2 Adipositas

Laut einer Studie von Chen et al. profitieren übergewichtige Patienten subjektiv zwar mindestens genauso viel von der Implantation einer Knie- oder Hüftprothese wie normalgewichtige Patienten. Die postoperativen Ergebnisse fielen jedoch deutlich schlechter aus. (37)

Auch die Daten von Dowsey, Milanzak und Peersman sind nur Beispiele für zahlreiche Studien, die belegen, dass übergewichtige Patienten häufiger und schwerer unter postoperativen Komplikationen, wie einer schlechteren Wundheilung und periprothetischen Infektionen, leiden. Als Gründe für das häufigere Auftreten unterschiedlichster Komplikationen werden insbesondere eine verlängerte Operationszeit, der häufigere Einsatz von Bluttransfusionen und das Bestehen mehrerer Komorbiditäten (v.a. Diabetes) genannt. (38-40) Bozec et al. errechneten eine Hazard Ratio von 1.22 (CI, 1.03-1.44) für die übergewichtigen Patienten ihrer Studie eine Infektion ihrer Endoprothese zu erleiden. (34)

Nach einem Vergleich des postoperativen Outcomes adipöser Patienten (die eine Knieprothese erhielten) in Abhängigkeit der Ausprägung ihrer Adipositas, schlugen McElroy et al. einen BMI >40kg/m² als Grenzwert für die Implantation einer Endoprothese im Hinblick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor, da dieses mit

zunehmendem Körpergewicht immer mehr in Richtung ‚Risiko‘ verschoben wird. (41)

Für nur knapp 25% der Patienten dieser Studie (23 Frauen, 28 Männer) war eine Adipositas als Begleiterkrankung in den Unterlagen vermerkt. Da jedoch laut Robert-Koch-Institut deutschlandweit zwei Drittel der Männer (67%) und etwa die Hälfte der Frauen (53%) übergewichtig sind (42) und die Vorselektion des Patientenguts durch die Einschlusskriterien für diese Studie, das Durchschnittsalter und die sonstigen patientenspezifischen Daten (Komorbiditäten, transfusionsbedürftige Anämien, etc.) eher ein gegenteiliges Verhältnis erwarten lassen, muss davon ausgegangen werden, dass die Adipositas als Begleiterkrankung bislang noch inkonsequent als solche in den Arztbriefen und Patientendokumenten aufgeführt wird.

Es liegt also nahe, dem Krankheitsbild der Adipositas sowohl präventiv, als auch vor und nach Implantation einer Endoprothese mehr Aufmerksamkeit zu widmen.

8.2.3 Mangelernährung

Eine Mangelernährung wird laut WHO nach festen Parametern definiert. Beispiele sind ein Serum-Albuminspiegel von <3.5 g/dl, ein Serum-Transferrin-Spiegel von <200 mg/dl oder einer Lymphozytenzahl <1500 Zellen/mm³. (43)

Alle Formen des Mangelzustandes im Körper, sei es durch eine zehrende Grunderkrankung wie ein Tumorleiden, eine enterale Resorptionsstörung oder schlicht durch unzureichende Ernährung, bedingen ein erhöhtes Risiko für implantatassoziierte Infektionen. Aber auch eine Reihe anderer postoperativer Komplikationen, wie eine schlechte Wundheilung, verlängerte Hospitalisierung, erschwerte und verlängerte Narkosezeiten und verlängerte und verstärkte Fördermenge von Wunddrainagen sind damit assoziiert. (44-46)

Spielhautper et al verwendeten in ihrer Studie an 345 Patienten sowohl das *Nutritional Risk Screening*, als auch das *Mini Nutritional Assessment*, um den Einfluss des Risikofaktors Mangelernährung auf das postoperative Outcome und im Hinblick auf postoperative Komplikationen von Patienten in der septischen Endoprothetik zu untersuchen. Sie konnten zeigen, dass sich bei Patienten, die eine verzögerte

Wundheilung aufweisen, signifikant häufig Risikofaktoren im Hinblick auf ihren (Mangel-)Ernährungsstatus finden lassen. So war diese Patientengruppe beispielsweise signifikant häufiger hospitalisiert und es konnte eine Assoziation zur Notwendigkeit zahlenmäßig häufigerer operativer Eingriffen nachgewiesen werden. (47)

In diesen Fällen sollte eine Kontrolle und gegebenenfalls Aufsättigung mittels proteinreicher Kost, Vitaminen, Mineralien und ausreichend Kalorien erfolgen sowie eine frühe Mobilisation und Physiotherapie angestrebt werden. (48)

Der Zustand der Mangelernährung spielte in unserem Kollektiv zwar eine verhältnismäßig untergeordnete Rolle, sei aber an dieser Stelle im Rahmen von patientenspezifischen Risikofaktoren mit erwähnt.

8.2.4 Nierenerkrankungen

Betrachtet man die deutschlandweite Prävalenz einer eingeschränkten Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/172m²) von etwa 2,3% (aller 18-79 Jähriger Einwohner), so fällt eine deutliche Diskrepanz zu den 19% betroffener Patienten dieser Studie (Männer 3 : 1 Frauen im Verhältnis) auf. Auch hier konnten Bozic und Kollegen eine Hazard Ratio von 1.38 (CI, 1.11-1.71) für Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung, eine Infektion ihrer Endoprothese zu erleiden, errechnen und damit die Ergebnisse unserer Studie stützen und die erhöhte Prävalenz erklären. (34)

Ähnliche Ergebnisse erzielte die Arbeitsgruppe von McCleery. Sie zeigten an einer Studie mit 3718 nierenerkrankten Patienten, dass chronisch Nierenerkrankte ein signifikant höheres Risiko für Früh- und Spätinfektionen nach Prothesenimplantation aufweisen, wobei hämodialysepflichtige Patienten im Vergleich zu nierentransplantierten eine deutlich höhere Infektionsrate aufwiesen. (49) Außerdem stellten sie fest, dass Patienten mit chronischem Nierenversagen deutlich mehr Komorbiditäten aufweisen. McCleery et al machen die schlechte körperliche

Ausgangssituation dieser Patientengruppe für die erhöhte Infektionsrate verantwortlich.

Zudem ist insbesondere im Rahmen dieser Studie die mögliche Akkumulation von nierengängigen Antibiotika zu berücksichtigen. Unter einer eingeschränkten Nierenfunktion sind, je nach Insuffizienzstadium, sind einige Antibiotika kontraindiziert, beziehungsweise können nicht in adäquater Dosierung oder über eine geeignete Zeitdauer verabreicht werden. Diese Tatsache erschwert die antimikrobielle Therapie dieses Patientenkollektivs in besonderem Maße.

8.2.5 Suchterkrankungen

Rauchen ist mit einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität verbunden. Singh JA. ist nur einer von zahlreichen Autoren, die dies in ihren Untersuchungen nachweisen konnten. (50)

Eine Metaanalyse aus 6 randomisierten Trials von Mills et. al zeigte, dass eine Zigarettenabstinenz vor einem operativen Eingriff zu einer Senkung der Risiken für postoperative Komplikationen führte (RR=0,76, 95%; CI=0,69-0,84) (51) In dieser großangelegten Studie wurde außerdem gezeigt, dass die komplette Aufgabe des Rauchens zu weniger Wundheilungsstörungen führte (RR=0.73, CI=0,61.0,87).

Ähnliches gilt für Patienten, die regelmäßig und über ein ‚normales Maß‘ hinaus Alkohol konsumieren. Auch diese Patientengruppe weist ein signifikant erhöhtes Risiko auf nach endoprothetischen Eingriffen postoperative Komplikationen zu erleiden, welches durch Abstinenz deutlich reduziert werden kann. (52)

Aber auch die generelle psychische Verfassung der Patienten zeigt eine Korrelation zum postoperativen Outcome. So reduzierte in Studien von Khatib et al und Klement et al eine positive Grundeinstellung das Risiko für postoperative Komplikationen, wohingegen neben der Alkoholabhängigkeit auch andere psychiatrische Begleiterkrankungen (wie Depressionen oder Schizophrenien) vermehrt zu

postoperativen Komplikationen führen. (53, 54)

Im Rahmen dieser Studie lagen leider nur spärliche Daten zum Suchtmittelkonsum der Patienten vor, weshalb diese nicht sinnvoll ausgewertet werden konnten.

Bei der derzeit hohen Prävalenz von Alkohol- und Zigarettenkonsum sowie der stetig steigenden Inzidenz von sonstigen psychischen Erkrankungen seien diese Risikofaktoren hier dennoch erwähnt.

8.2.6 Rheumatologische Grunderkrankung / Immunsuppression / DMAD

Nach Berbari et al. leiden etwa 5% aller Patienten, die eine Knie- oder Hüftendoprothese erhalten, an einer Rheumatoiden Arthritis. (55) Bozic et al. errechnete in zwei Studien hierfür eine HR von 1.18 für Knieendoprothesen und eine HR von 1.71 nach HTEP Implantation eine implantatassoziierte Infektion zu erleiden. (2, 30)

In unserem Patientenkollektiv waren insgesamt 6,8% von einer chronischen rheumatologischen Grunderkrankung betroffen, zu denen wir beispielsweise die rheumatologische Arthritis und die Polymyalgia rheumatika zählten. Wir kommen damit auf ähnlich Ergebnisse wie Berbari et al.

Während der Zusammenhang einer Immunsuppression als Therapie einer solchen Erkrankung und das verstärkte Auftreten von Wundinfektionen noch kontrovers diskutiert wird, sind sich viele Chirurgen in Bezug auf ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen einig. Eine Medikamenten-induzierte Immunsuppression wird dabei meist durch die für diese Krankheitsbilder typische Medikation wie Glukokortikoide (z.B. Prednisolon), Zytostatika (Cyclophosphamid und Methotrexat) oder auch anderer Wirkstoffgruppen wie Tacrolimus, verschiedene Interferone oder TNF-alpha-Inhibitoren hervorgerufen. Im Rahmen der Entwicklung eines Risiko-Scores für eine periprothetische Infektion konnten Berbari und Mitarbeiter in einer weiteren Studie eine Immunsuppression als signifikanten Risikofaktor (Hazard Ratio= 1,96 bei 95% CI = 1.37-2.28) für implantatassoziierte Infektionen herausarbeiten. (56) Ergänzend ist auch nach einer Studie von Peersman et al mit einem Kollektiv von 6120 Patienten eine immunsuppressive Therapie ein

signifikanter prädisponierender Faktor für Wundinfekte. (40) Durch das gedrosselte Immunsystem ist Bakterien auch in äußerst niedriger, normalerweise durch das körpereigene Immunsystem gut zu beherrschender Keimzahl, möglich, sich im Körper auszubreiten und auf Fremdmaterial wie Prothesenoberflächen zu adhären.

8.2.7 Orale Hygiene

Für die Tatsache, dass die hämatogene Streuung von Bakterien aus einem implantatfernen Infektfokus zu einer periprothetischen Infektion führen kann, besteht inzwischen ein allgemeiner Konsens. Eine Vielzahl an Studien, unter anderem auch die von Dye et al haben die Häufigkeit von parodontalen Erkrankungen und Abszessen im Kiefer-/Gesichtsbereich, insbesondere bei älteren Patienten, in Bezug auf implantatassoziierte Infektionen aufgezeigt. (57)

Infizierte Zahnbetten können dabei als eine gefährliche Quelle für Bakteriämien dienen und dabei mikrobiologisch nur schwer oder überhaupt nicht von dem typischen Keimspektrum einer periprothetischen Infektion zu unterscheiden sein. (58)

Die Inzidenz einer hämatogenen Streuung und periimplantären Infektion wurde von Sandhu et al. zwischen <0.01% und 0.6% berechnet, mit für die Mundflora typischen Bakterien lediglich zwischen 0.04% und 0.07%. (59)

Für unsere Patienten war nur in 5 Fällen (2,3%) ein oraler Fokus in der Vorgeschichte vermerkt, die Dunkelziffer, beziehungsweise erst im Verlauf hinzukommender Zahnfoki mit Spätinfekt ist vermutlich höher. Dieses Risiko wäre durch ein geeignetes präoperatives Screening, regelmäßige postoperative Kontrollen und geeignete Prophylaxe (ähnlich dem Vorgehen bei erhöhtem Endokarditisrisiko) leicht zu reduzieren. Möglich wäre ein kurzer Fragebogen wie ihn Tokarski et al. entwickelte, der die größten Risikofaktoren einer intraoralen Entzündung erfasst, um davon abhängig zahnärztliche Untersuchungen anzuschließen. Nach seinen Ergebnissen hatten Patienten, die 4 von abgefragten 6

Risikofaktoren aufwiesen, ein 4-fach erhöhtes Risiko einen oralen Problemherd zu entwickeln. (60) Bislang bestehen diesbezüglich allerdings noch keine gängigen Handlungsempfehlungen.

8.2.8 Perioperative Anämie

Es liegen bereits zahlreiche Studien vor, die eine erhöhte postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit einer perioperativen Anämie, insbesondere mit notwendigen intraoperativen Bluttransfusionen, aufzeigen. Nach einer umfangreichen Recherche gab Spahn et al an, dass zwischen 15% - 33% aller Patienten vor einer endoprothetischen Versorgung unter perioperativer Anämie leiden. (61) Andere Quellen variieren zwischen 15% - 20%. (62, 63) Nach Dunne et al bestehen für Patienten nach Implantation einer Knie- oder Hüftprothese mit perioperativer Anämie besonders hohe Risiken für postoperative Infektionen, verlängerte Krankenhausaufenthalte und eine erhöhte Mortalität. (64) In einer umfangreichen Studie von Greenky et al wurde ein 15.722 großes Patientenkollektiv mit primärer Implantation oder Revision einer Knie- oder Hüftprothesen untersucht. Insgesamt 19,6% (2991 Patienten) wiesen nach Definition der WHO eine präoperative Anämie auf. Davon waren 44% transfusionspflichtig. Während die Anämie statistisch nicht signifikant mit einer erhöhten 1-Jahres Mortalität korrelierte, bestand ein signifikanter Zusammenhang zu einer längeren Hospitalisierungsdauer und der Inzidenz von periprothetischen Infektionen. 4.3% der anämischen Patienten erlitten eine Infektion, wohingegen es bei den nicht-anämischen nur 2% waren ($p < 0,001$; OR, 1.88; 95%CI, 1.38-2,56). (65)

In dieser Studie wiesen sogar 64,5% der Patienten eine Anämie auf und 78% davon waren transfusionsbedürftig. Die deutlichen höheren Werte lassen sich auch hier durch eine Vorselektion des Patientenguts erklären, da für diese Studie die Infektion einer Endoprothese bereits Voraussetzung für den Einschluss in diese Studie waren.

8.2.9 Sonstige Begleiterkrankungen

Auch Patienten mit chronischen Herzerkrankungen (bspw. Rythmusstörungen, Herzinsuffizienz) weisen ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen auf. Zum einen wird hierfür die deutlich häufiger notwendige Antikoagulation als unabhängiger Risikofaktor verantwortlich gemacht. (66) Einem anderen Erklärungsansatz zufolge sind Patienten mit einer chronischen Herzerkrankung in der Regel älter als das durchschnittliche Patientenkollektiv und häufig multimorbide. Auch dies mögen Gründe für eine schlechtere Wundheilung und Abwehrlage dieser Patienten sein. (24)

Bozic et al. fanden in ihrer Studie zudem eine HR von 1.22 (CI, 1.10-1.36) für chronische Lungenerkrankungen und eine HR 1.13 (CI, 1.01-1.27) für periphere Gefäßerkrankungen. (34) Auch diese Komorbiditäten waren in unserem Patientenkollektiv überdurchschnittlich häufig vertreten.

Zusammenfassende Beurteilung patientenspezifischer Daten

Die Patienten dieses Kollektivs wiesen durchschnittlich knapp zwei chronische Begleiterkrankungen gleich oder ähnlich den oben bereits genannten auf. Dies ist durch die Vorselektion durch die Einschlusskriterien für diese Studie wenig überraschend, handelt es sich doch bei unserem Kollektiv um Patienten mit septischen Revisionsoperationen, also mit schwerer als durchschnittlich verlaufenden Krankheitsbildern in der endoprothetischen Patientenversorgung. Dass diese schweren Verläufe gerade Patienten betreffen, die schon präoperativ mehrere Risikofaktoren aufwiesen erscheint nur logisch.

Nicht abschließend geklärt ist die Einführung und Ausweitung möglicher Screening-Untersuchungen für elektive Prothesenimplantationen, für Komorbiditäten die bereits als signifikante unabhängige Risikofaktoren nachgewiesen wurden. Beispiele sind eine präoperative Diabetes-Einstellung, Körpergewichtsreduktion, Suchtmittelkarenz oder Überprüfung des Zahnstatus. Hierdurch sollte das Outcome der Patienten verbessert und das Risiko einer Infektion reduziert werden können.

8.3 Diskussion der Operationsdaten

8.3.1 Klinik der Primärimplantation

Mit 17% Anteil an unserem Patientenkollektiv (37 Patienten, n=220) stellen periprothetische Infektionen einer Endoprothese, deren Primärimplantation in der BG-Unfallklinik Tübingen erfolgte, einen verhältnismäßig geringen Prozentsatz dar. Jährlich werden etwa 800-900 Endoprotheseneingriffe in der BG-Unfallklinik Tübingen durchgeführt. Damit stellen 37 Patienten mit postoperativer Infektion in fünf Jahren (gerundet auf die Eingriffszahlen) in etwa einen Anteil von 0,8% - 0,9% dar. Dies ist im deutschlandweiten Vergleich ein sehr gutes Ergebnis. So werden Infektionen von Endoprothesen bundesweit durchschnittlich mit 2-3% angegeben. (2, 4) Selbst, wenn davon auszugehen ist, dass sich nicht alle Patienten mit Primärtherapie in der BGU-Tübingen und nachfolgender Infektion in derselben Klinik weiterbehandeln lassen und damit eine zusätzliche Dunkelziffer, die im Rahmen dieser Studie nicht erfasst werden konnte, zu berücksichtigen ist, ist von einer Infektionsrate deutlich unter dem bundesweiten Durchschnitt auszugehen.

8.3.2 Diskussion der Prothesenstandzeiten

Die Auswertung der Standzeiten der Prothesen ergab eine sehr große Divergenz. Eine klare Häufung der ersten Prothesenexplantationen bei Diagnose einer periprothetischen Infektion zeigte sich in den ersten postoperativen Jahren nach einer durchschnittlichen Tragezeit von 5,6 Jahren. Die Ergebnisse lassen sich dabei anhand der Pathogenese und des Infektionsverlaufs gut erklären, die unter dem Kapitel 8.4.3 S. 78 näher erläutert wird. Entsprechend handelte es sich bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten um chronische Infektionen oder Low-grade Infektionen, vereinbar mit Infektionen durch biofilmbildende Bakterien.

8.3.3 Diskussion der Therapie in der BG-Unfallklinik Tübingen und des operativen Outcomes

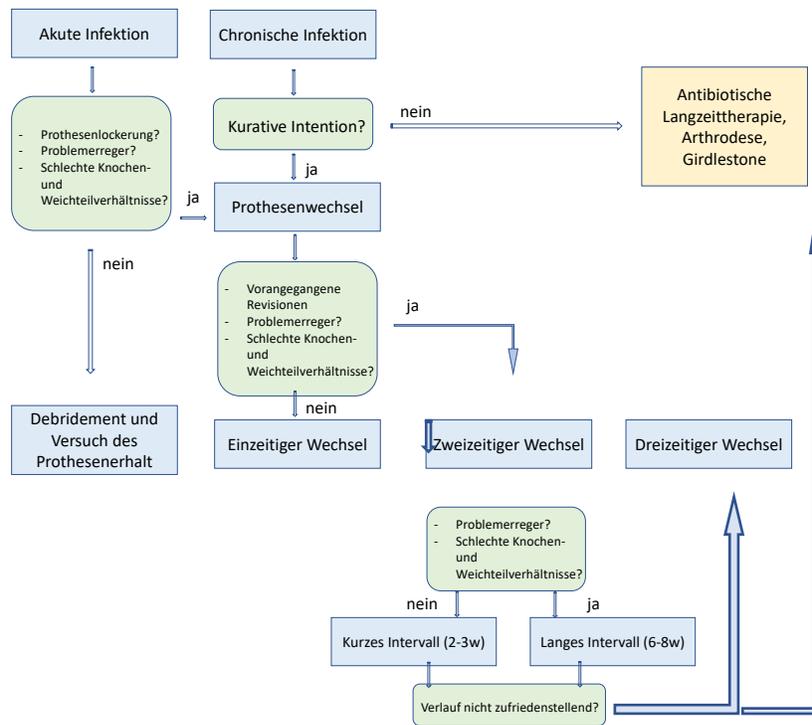


Abbildung 18:
Behandlungsalgorithmus von periprothetischen Infektionen (27)
 Dargestellt ist ein Behandlungsalgorithmus der periprothetischen Infektion in Form eines Flussdiagrammes

Als grundsätzliches Therapiekonzept sollte selbstverständlich zunächst der Prothesenerhalt angestrebt werden. Sowohl entsprechend der Empfehlung von Renz et al (27) (vgl. Abb. 20), als auch gemäß den hausinternen Leitlinien der BG Unfallklinik Tübingen ist bei einer akuten Infektion bei fehlendem Nachweis von Problemerregern und guter patientenspezifischer Ausgangssituation ein Debridement mit Synovialektomie sowie geeigneter antibiotischer Therapie häufig bereits zielführend. Ergänzend können der partielle Wechsel der mobilen Prothesenteile sowie das Anlegen einer Dauerdrainage erfolgen.

Liegen jedoch komplizierende Faktoren oder bereits eine chronische Infektion vor,

sollte die Explantation der Prothese erfolgen. Eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten der chirurgischen Behandlung einer periprothetischen Infektion und der empfohlenen Ausheilungszeiten ohne Prothese sind in Abb. 21 dargestellt.

Bei 182 Patienten dieser Studie wurde die infizierte Endoprothese zunächst komplett explantiert, um biofilmbildenden Bakterien den Lebensraum zu nehmen und damit die Infektion beherrschen zu können. Bei 145 Patienten wurde im Verlauf ein zweizeitiger Prothesenwechsel durchgeführt und damit bei knapp 70% unseres Patientenkollektivs eine Heilung erzielt. Die durchschnittliche prothesenfreie Zeit lag dabei mit 16,26 Wochen deutlich über der Empfehlung von Renz et al (vgl. Abb. 21 (27)) von zwei Wochen. Gründe hierfür waren Begleiterkrankungen der Patienten, durch welche sich ein erneuter operativer Eingriff hinauszögerte, äußerst fulminante Verläufe einzelner schwersterkrankter Patienten, die den Durchschnitt verzerren oder Infektionen mit Problemkeimen, beziehungsweise klinisch deutlichen Infektionen, für die ein Keimnachweis nicht möglich war und damit ausschließlich kalkuliert therapiert werden konnte.

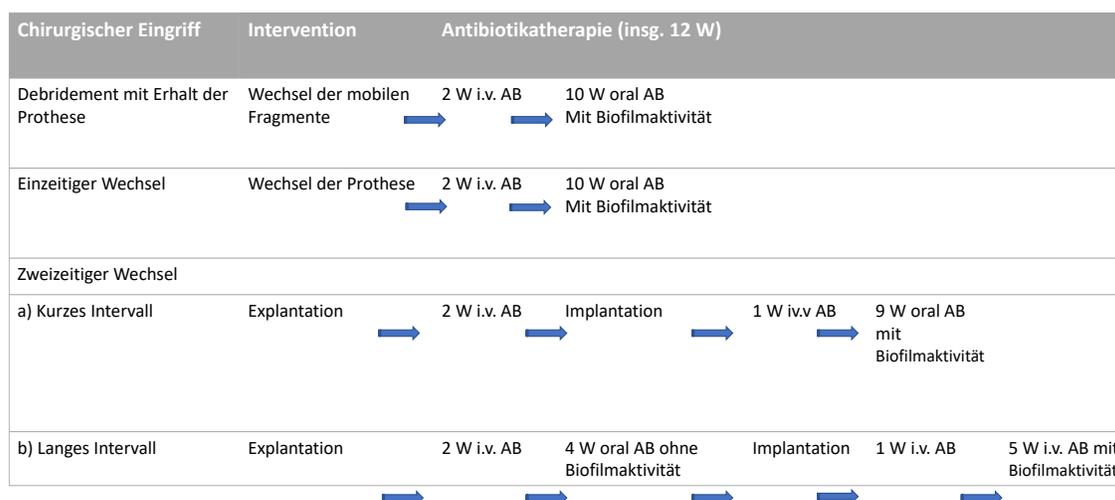


Abbildung 19:
Chirurgische Behandlung von periprothetischen Infektionen (27)
 Dargestellt sind mehrere chirurgische Handlungsabfolgen zur Therapie von periprothetischen Infektionen in Form eines Flussdiagramms

Als mögliche alternative Behandlungsoptionen, die bei Renz et al nicht genannt werden, sind zum einen die Girdlestone-Operation zu nennen, mit Resektion des Femurkopfes und ersatzlosem Ausbau einer infizierten Endoprothese. Des Weiteren besteht die Möglichkeit der Arthrodese, also der operativen Gelenkversteifung, sowie letztendlich die Amputation.

In unserer Studie zeigte sich, dass bei allen 11 Patienten, bei denen primär eine Girdlestonesituation geschaffen wurde, diese im Verlauf auch belassen werden musste. Gründe hierfür waren zumeist ein langer Krankheitsverlauf mit Ablehnung einer weiteren Operation des Patienten oder eine desolante Knochensituation, die die Implantation einer neuen Prothese unmöglich machten. Golda et al. untersuchten die Patientenzufriedenheit nach Anlage einer Girdlestonesituation. (67) Gemäß ihrer Ergebnisse bewertete die überwiegende Mehrheit (95,4%) der Patienten das postoperative Outcome nach erfolgter Girdlestone-Operation als gut oder zufriedenstellend. Auch diese Patientenzufriedenheit mag ein Grund für das Ablehnen einer erneuten Operation auch in unserem Kollektiv gewesen sein.

8.3.4 Diskussion der Summe der operativen Maßnahmen

Des Weiteren betrachteten wir die Summe der operativen Maßnahmen an den Patienten vor der definitiven Prothesenexplantation in der BG-Unfallklinik Tübingen.

Insgesamt wurde bei 112 Patienten mindestens ein vorheriger Revisionseingriff durchgeführt. Da bei einigen Patienten im Vorfeld auch mehrere Revisionseingriffe erfolgten, ergab die Summe aller Revisionseingriffe aller Patienten des Kollektiv vor Primärtherapie in der BG-Unfallklinik von 219 Eingriffe (Wechsel der/von Prothese/-nteile). Da bei allen Patienten trotz dieser hohen Anzahl an Voroperationen ein Prothesenausbau mit/ohne Spacerimplantation, eine Ruhigstellung des Gelenkes oder Amputation nötig war, stellt sich die Frage der Sinnhaftigkeit der

vorangegangenen operativen Eingriffe.

Als mögliche Ursachen für die Erfolglosigkeit der vorangegangenen therapeutischen Maßnahmen kommen entsprechend der Therapieempfehlung von Renz et al (vgl. Abb. 21 und 22) folgende Fehlerquellen in Frage:

- a) fehlende Explantation aller biofilmtragenden Prothesenteile/der gesamten Prothese
- b) Infektion mit Problemerregern
- c) inadäquate Antibiotikatherapie (Wahl des Antibiotikums, Therapiedauer)
- d) nicht Einhaltung der Mindestdauer der prothesenfreien Zeit zur Ausheilung der Infektion
- e) fehlender / fehlerhafter Erregernachweis und damit inadäquate antibiotische Therapie
- f) schlechte Immunsituation der multiplen vorerkrankten Patienten und damit erschwerter und protrahierter Heilungsverlauf

Zudem beschreiben Peersman et al, dass wiederholte prothetischer Operationen ein Risikofaktor für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion darstellen. (40) So ist es möglich, dass es bei primär aseptischen Implantatversagen durch häufige Revisionseingriffe erst zu einer periprothetischen Infektion kommt. Dementsprechend sollten häufige Revisionen vermieden und eine komplette Ex- und Reimplantation einer Endoprothese mit möglichst wenigen operativen Eingriffen angestrebt werden.

8.4 Die periprothetische Infektion

8.4.1 Definition

Definition der Protheseninfektion: Vorliegen einer periprothetischen Infektion bei ≥ 1 erfülltem Kriterium mit $> 90\%$ Wahrscheinlichkeit

Untersuchung	Klinik	Sensitivität	Spezifität
Klinik	Fistelung oder Eiter um die Prothese	20-30%	100%
Histologie	Akute Entzündung im periprothetischen Gewebe (Typ II und III nach Krenn und Morawitz)	80-95%	98-99%
Zellzahl im Punktat	$>2000/\mu\text{l}$ Leukozyten oder $>70\%$ Granulozyten	93-96%	97-98%
Mikrobiologie	Erregernachweis in		
	- Synovialflüssigkeit	60-80%	97%
	- ≥ 2 Gewebeproben	70-85%	92%
	- Sonikat ≥ 50 Kolonien/ml	85-95%	95%

Tabelle 9: **Definition der periprothetischen Infektion - Kriterien (4)**

Tabelle 9 gibt einen Überblick über allgemeine Kriterien, die für die Diagnose einer Protheseninfektion vorliegen müssen. Dabei ist ein mikrobiologischer Nachweis kein zwingender Bestandteil. Besonders bei einer bereits begonnenen systemischen Antibiotikatherapie weisen Diagnostiken wie die Histologie von periprothetischen Gewebes oder die Leukozytenzahl im Punktat der Gelenkflüssigkeit teils eine höhere Sensitivität, als klassische mikrobiologische Kulturen auf. (4, 26)

Der Nachweis hoch-virulenter Erreger ist dabei immer von klinischer Relevanz, auch wenn sie in nur einer einzelnen Probe nachgewiesen werden können. Für niedrig-virulente Erreger hingegen müssen mehrere positive Proben vorliegen. Unter Berücksichtigung der Gesamtsituation des Patienten spricht hier eine einzelne positive Probe in der Regel lediglich für eine Kontamination. (26)

Durch die zunehmend standartmäßig durchgeführte Langzeitbebrühtung von Kulturen mit intraoperativ gewonnenem Material (um möglichst auch alle Bakterien mit einem langsamen Stoffwechsel zu erfassen) werden zunehmend Kontaminationen, die ein ähnlich langsames Wachstumsverhalten zeigen,

detektiert. Erst am Ende der Bebrühtungsperiode nachgewiesene Erreger sind nur dann als relevant anzunehmen, wenn mindestens ein weiteres Kriterium aus Tabelle 9 erfüllt ist.

8.4.2 Diskussion des Erregerspektrums

Corvec et. al gibt koagulase negative Staphylokokken mit 30-43% als den häufigsten Erreger von periprothetischen Infektionen an, gefolgt von Staphylokokkus aureus (12-23%), gramnegative Bakterien (10-17%), Streptokokken (9-10%), Enterokokken (3-7%), Anaerobier 2-4%) und Candida (1-3%). ‚Problemerreger‘ (difficult-to-treat), wie Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon- (Ciprofloxacin)-resistente gramnegative Bakterien und Pilze (Candida spp.) stellen dabei eine besondere therapeutische Herausforderung dar, da gegen diese Bakterien kein biofilmaktives Antibiotikum zu Verfügung steht. In 10-30% der Fälle liegt eine Mischinfektion mit mehreren Erregern vor, ebenso häufig lässt sich klinisch eindeutig eine Infektion erkennen, mikrobiologisch jedoch kein Erreger nachweisen.

Zimmerli et al kommen zu ähnlichen Ergebnissen. (4, 28, 68)

Dabei gilt, dass frühe, fulminant verlaufende Infektionen in der Regel durch hoch virulente- Erreger (Staphylokokkus aureus, Escherichia coli) verursacht werden, wohingegen in der Diagnostik von chronischen und low-grade Infektionen eher niedrig-virulente Keime, wie koagulase negative Staphylokokken und gramnegative Stäbchen (Corynebacterium, Propionibacterium acnes) nachgewiesen werden können. (26, 69)

Auch in unserer Studie stellen koagulase negative Staphylokokken (am häufigsten S. epidermidis) mit 25% aller therapielevanten Infektionsnachweise den häufigsten Erreger dar, gefolgt von Staphylokokkus aureus mit etwa 19%. Unsere Ergebnisse entsprechen damit in etwa den Ergebnissen der anderen Studien. Gleiches gilt für die Nachweise gramnegativer Bakterien, Streptokokken, Enterokokken und seltener vorkommende Bakterien species.

Hingegen wurde in unserem Patientenkollektiv mit 51% deutlich häufiger eine Mischinfektion nachgewiesen. Dies soll durch die Nutzung mehrerer diagnostischer Methoden (Abstriche, PCR und Sonikation) und eine dadurch erhöhte Nachweisquote im Rahmen unserer Studie erklärt sein. Gleichzeitig sollte der häufig überdurchschnittlich lange Krankheitsverlauf mit multiplen Eingriffen am betroffenen Gelenk, sowie die überdurchschnittlich langen Operationszeiten, bedingt durch häufig multiple vorerkrankte Patienten unseres Kollektivs, bedacht werden. Nach Peersman et al stellen sowohl die Operationsdauer, als auch Revisionseingriffe einen Risikofaktor für periprothetische Infektionen dar (40, 70) und können somit bei multiplen Eingriffen gehäuft zu Mischinfektionen führen.

Bei 29% unserer Patienten konnte im gesamten Krankheitsverlauf, trotz eindeutiger klinischer Infektionshinweise, weder mittels Kultur, PCR oder Sonikation der Endoprothese Erreger nachgewiesen werden. Damit entsprechen unsere Ergebnisse auch in dieser Hinsicht den Studien der anderen Autoren. Mögliche Erklärungen für einen fehlenden Erregernachweis werden unter ‚8.4.3 Diskussion der Arbeitsdiagnose und des Infektionsverlaufs anhand der Pathogenese‘ und ‚8.4.5 Der Biofilm‘ näher erläutert.

8.4.3 Diskussion der Arbeitsdiagnosen und des Infektionsverlaufs anhand der Pathogenese

Für die überwiegende Mehrheit der Patienten dieser Studie (77%) konnten bakterielle Erreger als Ursache für die periprothetische Infektion nachgewiesen werden. Dabei wiesen 41% des Kollektivs eine Besiedelung mit unterschiedlichen Erregern während ihres Krankheitsverlaufes auf. Bei 57 Patienten (26%) lag mindestens einmal während eines operativen Eingriffs eine Mischinfektion vor.

Dabei handelte es sich in den meisten Fällen um Bakterien der residenten Hautflora wie *Staphylokokkus epidermidis* oder *Staphylokokkus aureus*, der häufig Nasenvorhöfe besiedelt. Die meisten anderen Bakterien gehörten der typischen oropharyngealen und gastrointestinalen Bakterienflora an.

Bei 27 Patienten (12%) wurden Erreger mit einem erweiterten Resistenzspektrum gefunden.

Weiterhin wurde für die meisten Patienten dieser Studie ein wenig fulminanter, chronischer Infektionsverlauf im Rahmen einer einfach chronischen Infektion (24%) oder einer ‚Low-grade‘ Infektion (24%) dokumentiert. Nur in Einzelfällen (3,6%) wurde die Diagnose einer Frühinfektion gestellt, einer Spätinfektion (1,8%) beziehungsweise einer akuten Exazerbation eines chronischen Infektgeschehens (2,7%) und bei 40% lautete die Arbeitsdiagnose ‚periprothetische Infektion‘ ohne nähere Bezeichnung.

Die Ergebnisse des Erregerspektrums und des Infektionsverlaufs der Patienten dieser Studie lassen sich durch die drei gängigen Möglichkeiten der Pathogenese einer implantatassoziierten Infektion und der Fähigkeit einiger Bakterien einen Biofilm bilden zu können, erklären und decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien:

8.4.3.1 Pathogenese: Perioperative Besiedelung

Bei dieser Form der periprothetischen Infektion wird das Operationsgebiet während des Eingriffes mit Bakterien kontaminiert. Quellen sind, Untersuchungen zufolge, meist die Haut des Patienten selbst durch unzureichende Desinfektion oder die Hände des Op-Personals. Dementsprechend ist ein Erregerspektrum der typischen transienten und residenten Hautflora beziehungsweise Fäkal- und Oralkeime zu erwarten. Es besteht die Möglichkeit einer frühen Manifestation, meist mit akutem Verlauf, innerhalb der ersten drei Wochen nach Implantation, mit deutlichen lokalen und systemischen Infektionszeichen wie Schmerzen, Funktionseinschränkung, Fieber, CRP-Anstieg und prolongierte Wundsekretion (Frühinfekt), oder eines chronischen Verlaufs mit einem verspäteten Auftreten (3-36 Monate) und in ihrer Ausprägung deutlich reduzierten Infektionszeichen (Spätinfektion) (69). Die Unterscheidung zwischen akuten und chronischen Infektionen erscheint jedoch

sinnvoller, da hier typischerweise verschiedene Keimspektren und unterschiedliche Therapieoptionen vorliegen.

Akute Formen werden dabei in der Regel durch hoch-virulente Erreger wie Staphylokokkus aureus oder Enterokokken und verschiedene gramnegative Bakterien ausgelöst. (68, 69) Niedrig-virulente Erreger wie koagulasenegative Staphylokokken, Streptokokken, Propionibacterium acnes sind eher für chronische Infektionen verantwortlich und zeichnen sich durch schleichende Inflammationszeichen mit persistierenden/rezidivierenden Gelenkergüssen, Synovialitis und Belastungsschmerzen aus. Eindeutige Hinweise auf eine Infektion sind hier das Vorhandensein einer Gelenkfistel und der intraartikuläre Keimnachweis. (69)

Es wird angenommen, dass etwa zwei Drittel der periprothetischen Infektion intraoperativ entstehen. Damit wären sie durch ein verbessertes Hygienemanagement, geeignete perioperativer Prophylaxe und besondere chirurgische und technische Maßnahmen vermeidbar. (26)

Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie über das Keimspektrum und den Infektionsverlauf der Mehrheit der Patienten decken sich mit diesen Erkenntnissen.

8.4.3.2 Pathogenese: Hämatogene Streuung

Bei etwa 30% der periprothetischen Infektionen ist von einer hämatogenen Streuung als Ursache auszugehen. (71, 72) Einer hämatogenen Streuung liegt dabei in der Regel eine sekundäre Bakteriämie mit Primärfokus und Verteilung über die Blutbahn bis zur Endoprothese zugrunde. Abhängig vom Erreger des Primärfokus ist das Risiko einer periprothetischen Infektion sehr hoch, beispielweise bei einer Staphylokokkus aureus Bakteriämie liegt dieses bei 34% und kann, abhängig vom jeweiligen Erreger, zu einer akuten oder chronischen Infektion der Endoprothese führen. (71)

Häufige Streuherde sind Infektionen der Weichteile (Hautdefekte/Dermatomykosen), der Atemwege, des Magen-Darm- und Urogenital-

Traktes (Staphylokokkus aureus, Streptokokkus pneumoniae, Bacteroides, Steptokokkus gallolyticus/bovis, Escherichia coli, Klebsiellen, Proteus, Enterobacter, Serratia). Außerdem stellen invasive Maßnahmen in der gut durchbluteten und gleichzeitig stark keimbelasteten Kieferhöhle ein besonderes Risiko dar, beispielsweise für eine Infektion und Streuung von vergrünenden Streptokokken. Ähnliches gilt für die Infektion von intravaskulärem Fremdmaterial (Devices) wie Katheter, Schrittmacher oder künstliche Herzklappen. Ein solcher Fokus ermöglicht auch niedrigvirulenten Erregern wie Staphylokokkus epidermidis eine rezidivierende Streuung auf die Gelenkendoprothese. Hämatogene Infektionen treten oft zeitlich unabhängig von der Implantation des Prothesenmaterials auf und können auch erst Jahre später zu einem fulminanten Krankheitsbild mit Fieber, Verschlechterung des Allgemeinzustandes und lokaler Entzündung führen. Eine hämatogene Streuung birgt ein lebenslanges Risiko, eine Prothese zu infizieren. In der Mehrzahl der Fälle jedoch deutlich in den ersten beiden Jahren nach Implantation. (26)

Gerade bei älteren Patienten sollte daher bereits vor Primärimplantation einer Prothese ein Screening nach möglichen Foki und gegebenenfalls deren Sanierung erfolgen. (25)

Der Pathomechanismus der hämatogenen Streuung kann als Erklärungsversuch der deutlich divergierenden Prothesenstandzeiten (0 - 43 Jahre) herangezogen werden. Zudem bietet er einen Erklärungsansatz seltener Nachweise von untypischen Erregern.

8.4.3.3 Pathogenese: Per continuitatem

Bei der direkten Ausbreitung einer Infektion (primäre Bakteriämie) besteht unmittelbarer Kontakt zu einem Infektionsherd, beispielsweise über eine nicht suffizient versorgte Fistel. Weitere mögliche Ursachen sind eine offene periprothetische Fraktur oder ein vorbestehender Herd septischer Arthritis im Bereich der implantierten Endoprothese. (26) Diese Infektionsform tritt deutlich seltener als die anderen Formen der Erregereinschwemmung auf.

8.4.4 Low-grade Infektion

Eine besondere Form der chronischen Infektionen ist die Low grade Infektion. Sie zeichnet sich als zunächst schleichend verlaufende Infektionen aus, die typischerweise in den ersten 2-3 Jahren nach Implantation einer Endoprothese symptomatisch wird. Ein verspätetes Einsetzen unspezifischer Symptome, ohne typische Infektionszeichen, machen eine Diagnose und vor allem die Abgrenzung zu einem aseptischen Prothesenversagen schwierig. Hinweise geben eine frühe Prothesenlockerung und persistierende, stetig zunehmende Schmerzen auch in Ruhe. Ursächlich sind meist niedrig-virulente Mikroorganismen wie Staphylokokkus epidermidis und Propionibacterium acnes, die adhären in einem Biofilm direkt auf der Endoprothese zu finden sind. (27)

8.4.5 Der Biofilm

Typische Keime einer Spätinfektion (erste Symptome >3 Wochen postoperativ) verfügen häufig über die Fähigkeit der Biofilmbildung. Durch spezifische Adhäsionsfaktoren haften die Bakterien zunächst an der Endoprothesenoberfläche, dem sogenannten Interface (Trennschicht zwischen festen und flüssigen Medien). Nach der „Race to the Surface“-Theorie beginnt sodann ein Wettbewerb unterschiedlichster Zellpopulationen um den neuen Lebensraum. Eine Proliferation körpereigener mesenchymaler Zellen (Fibroblasten, immunkompetente Zellen) führt dabei zur Integration der Endoprothese, wohingegen ein Wachstum von biofilmbildenden Bakterien zu einem septischen Implantatversagen führt. (69)

Aus Wasser und extrazellulären Polymeren bilden die Bakterien eine gelartige Matrix, dem Biofilm. Zum einen schützt sie dieser vor der körpereigenen Immunabwehr und gleichzeitig vor einer systemischen Antibiotikatherapie. Zum anderen gehen Bakterien in dieser Matrix häufig von einer zunächst planktonischen Lebensform (freilebend, hohe mitotische und metabolische Aktivität) in eine sessile Vegetationsform (auf der Implantatoberfläche adhären, kaum mitotische und

geringe metabolische Aktivität) über. Gängige Antibiotika, die in den Stoffwechsel und die Zellteilung der Bakterien eingreifen, sind damit oft wirkungslos, sofern sie die Bakterien durch den Biofilm überhaupt penetrieren können. Zudem ist der mikrobiologische Nachweis deutlich erschwert. Durch die sessile Form sind die Bakterien durch Gewebeproben oder Aspiration von Gelenkflüssigkeit nur schwer zu erfassen. Durch den verlangsamten Stoffwechsel mit reduzierter Teilungsrate fallen konventionelle Kulturen häufig falsch negativ aus. (25, 69)

Der Biofilm bietet Erklärungsansätze für mehrere Ergebnisse dieser Studie. So lässt sich im Hinblick auf die 63 Patienten (29%), die deutliche klinische Hinweise für eine Infektion ihrer Endoprothese boten, für die jedoch kein Erreger diagnostiziert werden konnte, der deutlich erschwerte Keimnachweis nachvollziehen.

Ebenfalls schlüssig scheint die Tatsache, dass ein zweizeitiger Prothesenwechsel mit Explantation der (möglicherweise mit einem Biofilm) befallenen Prothese bei 152 Patienten (69%) nach adäquater prothesenfreier Zeit und erfolgreicher Re-Implantation zu einer Heilung führten. Dazu passend sind die vielen langwierigen Infektionsverläufe, in denen durch reine systemische Antibiotikatherapie, Gelenkspülungen oder Teilprothesenwechsel keine Heilung erzielt werden konnte.

Zudem sind die Krankheitsverläufe an sich, mit meist subakuten Beschwerden der Patienten, besser mit der Infektion durch biofilmbildende Bakterien vereinbar, als mit fulminante Septikämien, die zu deutlich akuterem Krankheitsverläufen führen müssten.

8.5 Diskussion der Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik

8.5.1 Röntgen, CT, MRT

Eine konventionelle Röntgenaufnahme in zwei Ebenen ist eine schnelle und einfache Bildgebung zur Darstellung der betroffenen Gelenkregion und wird somit meist als eine der ersten diagnostischen Maßnahmen durchgeführt. Mögliche radiologische Hinweise auf eine bestehende Infektion sind nach Renz und Kleber et al heterotrophe Ossifikationen, eine radiologisch bestätigte Implantatlockerung, Osteolysen und Periostreaktionen. Besonders bei bereits länger bestehenden Infektionen zeigen sich zudem typische Merkmale wie ein periimplantärer Lysesaum, Pseudarthrosen, Sklerose oder ein wolkig imponierender Infektkallus. (3, 25) Da diese Umbauprozesse Zeit benötigen, eignet sich ein konventionelles Röntgenbild in einer frühen Krankheitsphase zwar nicht zur Verifizierung einer Infektion, sehr wohl jedoch zum Ausschluss möglicher nicht-infektiöser Differenzialdiagnosen wie eine periprothetische Fraktur oder Dislokationen.

Ergänzend besteht die Möglichkeit eine Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchzuführen. Hier können beispielsweise eine beginnende Implantatlockerung, begleitende Weichteilprozesse oder auch eine intramedulläre Infektsituation (Markraumphlegmone) besser dargestellt werden.

In dieser Studie erhielten alle Patienten eine präoperative konventionelle Röntgenaufnahme. Bei der Hälfte der Patienten konnte ein infektypischer Lysesaum oder bereits eine Prothesenlockerung festgestellt werden. Diese Befunde wurden aufgrund der häufig eindeutigen klinischen und mikrobiologischen Diagnose nur in Einzelfällen durch eine ergänzende CT oder MRT bestätigt.

Zum Ausschluss anderer möglicher Ursachen für ein Implantatversagen und Untermauerung der Diagnosestellung einer periprothetischen Infektion besitzt die konventionelle Röntgendiagnostik damit nach wie vor einen sehr hohen Stellenwert.

8.5.2 Szintigraphie, PET-CT

Mit der 3-Phasen-Skelettszintigraphie kann der periprothetische Knochenstoffwechsel visualisiert werden. Auch eine Fluorodeoxyglukose(FDG)-PET-CT eignet sich prinzipiell, um eine Entzündungsreaktion aufzuzeigen.

In den ersten 24 Monaten postoperativ sollte jedoch aufgrund der hohen falsch-positiven Raten auf eine Untersuchung mittels Szintigraphie oder PET-CT verzichtet werden. Beide Verfahren weisen lediglich eine erhöhte Stoffwechselaktivität in Geweben nach, können hier aber nicht zwischen infektiöser Genese und Umbauprozessen während der Heilung unterscheiden. Auch in den ersten zwei beziehungsweise fünf postoperativen Jahren nach einer Hüft-, beziehungsweise Knieprothesenimplantation sind Ergebnisse dieser Untersuchungen allenfalls ergänzend durchzuführen und nur eingeschränkt verwertbar. Beide Verfahren werden zur Infektionsabklärung nicht empfohlen. (73, 74)

Insgesamt 63 Patienten dieser Studie erhielten eine Szintigraphie. In der Regel wurde diese entsprechend der Empfehlung ergänzend zum konventionellen Röntgenbild durchgeführt, um eine Weichteilbeteiligung oder Abszondierung zu visualisieren. In den meisten Fällen zeigten sich in beiden Bildgebungen Hinweise auf eine Infektion oder auf eine Lockerung der Prothese. Bei 9 Patienten konnte nur mittels Szintigraphie ein erhöhter Stoffwechsel im Gelenk nachgewiesen werden. Bei diesen 9 Patienten lag die Implantation oder die letzte Revisionsoperation jedoch weniger als 5 Jahre zurück. Die Ergebnisse der Szintigraphie konnten also nicht eindeutig als Infektionshinweis gewertet werden. In 6 dieser Fälle konnte eine periimplantäre Infektion durch einen mikrobiologischen Nachweis bestätigt werden. Es empfiehlt sich also eine Szintigraphie allenfalls ergänzend in unklaren Fällen weiterhin durchzuführen.

8.6 Diskussion der mikrobiologischen Diagnostik

Um im Falle einer Wund- oder periimplantären Infektion eine bakterielle Besiedelung nachzuweisen und den verantwortlichen Erreger zu identifizieren, stehen eine Vielzahl an diagnostischen Markern im Blut sowie mikrobiologische Untersuchungen zur Verfügung. Ohne Zweifel sind die invasiv durchgeführten Methoden, wie die Aspiration von Gelenkflüssigkeit, die Gewinnung von Blutkulturen, die Gewinnung von Gewebeproben durch intraoperative Abstriche mit anschließender Untersuchung daraus gewonnener Kulturen oder die Durchführung von PCRs und die Sonikation einer explantierten Endoprothese, mit der jeweiligen mikrobiologischen und histologischen Untersuchung, die vielversprechendsten Maßnahmen und die daraus resultierenden Ergebnisse in der Regel therapiebestimmend.

Rein oberflächliche Untersuchungen wie Wund- oder Fistelabstriche sind, aufgrund des hohen Kontaminationsrisikos mit Keimen der normalen Hautflora und der Ergebnisdivergenz zu dem tatsächlich in der tiefen periimplantären Wunde vorherrschenden Keimwachstum, kritisch zu betrachten. So hat ein oberflächlicher bakterieller Nachweis nur in Ausnahmefällen eine tatsächliche Therapierelevanz, beispielsweise für den Nachweis von *Staphylokokkus aureus* (75) und wurden daher im Rahmen dieser Studie nicht ausgewertet.

Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war die Untersuchung der Ergebnisse der Erregerdiagnostik aus intraoperativ gewonnenen Material mittels kultureller Anzucht und PCR-Diagnostik sowie ein Vergleich dieser Ergebnisse mit der dazu ergänzend durchgeführten Sonikation der explantierten Endoprothese mit anschließender mikrobiologischer Untersuchung der Lavage.

8.6.1 Kulturen intraoperativer Abstriche

Intraoperativ entnommene Gewebeprobe und deren Kulturen schaffen in der Regel Klarheit über den für eine Infektion verantwortlichen Erreger. Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität sind die mikrobiologische Untersuchung von Synovialflüssigkeit oder intraoperativ gewonnenen Gewebeprobe nach wie vor Goldstandard für die Diagnostik und den Erregernachweis periprotetischer Infektionen. Da durch einen Abstrich eines kleinen Areal des Operationsgebietes nicht immer die Erfassung des repräsentativen Erregers gelingt, sollten mindestens 3 Proben möglichst prothesennah entnommen werden (Interface zwischen Knochen / Implantat / Zement). (25, 26) Mit der Anzahl der Gewebeprobe steigt die Anzahl der positiven Kulturergebnisse. (69) Ausschlaggebend ist zudem der schnelle und adäquate Transport, sowie eine rasche Prozessierung im mikrobiologischen Labor.

Die in der BG Unfallklinik Tübingen entnommenen Proben wurden intraoperativ entnommen und in dem unmittelbar neben der Klinik befindlichen Labor mindestens 14 Tage bebrütet. Durch die verlängerte Bebrütungszeit wächst die Möglichkeit Erreger mit einem langsamen Stoffwechsel mit zu erfassen, ebenso das Risiko der Anzucht von reinen Kontaminationskeimen, die ebenfalls häufig erst verspätet zu einem positiven mikrobiologischen Befund führen. (69)

Die Schwierigkeit durch einen Abstrich gezielt das erregerbesiedelte Areal der Endoprothese zu finden, insbesondere beim Vorliegen eines spärlich mit Bakterien besiedelten Biofilms und die standardmäßig verlängerte Bebrütungsdauer (in anderen Kliniken nur 7 Tage) kann eine Erklärung dafür sein, dass im Krankheitsverlauf von 11 Patienten (5%) ausschließlich mikrobiologische Ergebnisse erhoben wurden, die als reine Kontamination gewertet werden mussten.

Bei 13 Patienten (6%) lag zwar kein eindeutig als Infektion zu wertender mikrobiologischer Befund aus den Kulturen vor (vgl. 6.3.3 Einteilung der Infektionen), aufgrund eindeutiger klinischer Hinweise und der Symptomatik der

Patienten (bspw. intraoperativ schmieriger Belag auf der Endoprothese, deutliches Entzündungsgeschehen) nahmen diese Befunde eine Zwischenstellung ein, in der eine Kontamination nicht sicher ausgeschlossen und eine Infektion nicht sicher nachgewiesen werden konnte. Diese Patienten wurden antibiogrammgerecht therapiert.

Weiterhin erschweren eine laufende oder zeitlich kurz vorangegangene systemische Antibiotikatherapie den Erregernachweis mittels Kultur durch ihre wachstumshemmende Wirkung auf die Mikroorganismen massiv und vermindern somit die Sensitivität dieser Nachweismethode. (69) Nach Renz et al sollte bei nicht-septischen Patienten bestenfalls bis zu einer präoperativen Gelenkpunktion mit der Gabe von Antibiotika gewartet werden, um einen bestmöglichen Keimnachweis zu ermöglichen. Andernfalls sollte zumindest eine adäquate Antibiotika-freie Zeit vor Abstrichentnahme oder Gelenkpunktion eingehalten werden. (25) Dieses Vorgehen wird auch in der BG Unfallklinik Tübingen präferiert, wohin gegen andere Autoren eine durchgehende Antibiotikatherapie empfehlen und den erschwerten Keimnachweis in Kauf nehmen.

Bei den häufig langwierigen Therapieverläufen der Patienten unseres Kollektivs mit häufigem, teils schlecht nachvollziehbarem Antibiotikaeinsatz, war dies nicht immer möglich.

Es ist anzunehmen, dass die sehr selektive Probeentnahme durch Abstriche, die Infektion mit schwer kultivierbaren biofilmbildenden Bakterien und eine zeitlich inadäquate Antibiotikatherapie in Bezug auf die Abstrichentnahme die Hauptursachen für die negativen mikrobiologischen Befunde trotz eindeutiger klinischer oder bildgebender Infektionshinweise bei 60 Patienten (27%) unseres Kollektivs darstellen.

Bei 132 Patienten (60%) konnten mittels intraoperativem Abstrich und anschließender Kultur eindeutige Erregernachweise erzielt werden. Bei 82 Patienten (37%) wurden diese Erreger/Mischinfektionen einmalig und im Verlauf nicht mehr

nachgewiesen, was auf einen Therapieerfolg der antibiogrammgerechten Antibiotikatherapie, teils in Verbindung mit einem Prothesenwechsel, schließen lässt. Bei 32 Patienten (15%) konnte in mehreren Eingriffen immer wieder dieselben Erreger nachgewiesen werden. Die meisten dieser Patienten wiesen eine besonders schlechte Immunlage beziehungsweise multiple Begleiterkrankungen auf, die auch bei eigentlich adäquater Antibiotikatherapie zu einem Therapieversagen und Fortbestehen der Infektion führten.

Bei 18 Patienten wurden in mehreren Eingriffen unterschiedliche Erreger kultiviert. In 10 Fällen konnte eine Kontamination nicht ausgeschlossen werden, womit von 8 – 18 Patienten (4-8%) mit Zweit- und Drittinfektionen ausgegangen werden muss. Im Hinblick auf die oben bereits beschriebene Pathogenese kommen in diesen Fällen eine neue Infektion während der operativen Eingriffe (z.B. Ex- und Reimplantation von Prothesen), eine hämatogene Streuung eines neuen / erst jetzt aktiven Infektfokus oder eine neue Besiedelung per continuitatem in Betracht.

8.6.2 PCR- Diagnostik

„Moderne“ molekularbiologische Verfahren wie die Polymerase-Ketten-Reaktion sollen die Diagnostik von Implantatinfektionen weiter verbessern und beschleunigen, müssen sich jedoch noch klinisch bewähren. Bei Portillo et al. konnte die Multiplex-PCR zwar die Sensitivität von Infektionsnachweisen im Vergleich zur Kultur deutlich erhöhen (96% versus 67%). (76) Gleichzeitig wird aber immer wieder eine erhöhte Anfälligkeit für Kontaminationen beschrieben. (69) Mit der Weiterentwicklung der PCR-Diagnostik können inzwischen sogar niedrig-virulente Erreger einschließlich Antibiogramm innerhalb von 3-6h nachgewiesen werden. (77)

Die PCR-Diagnostik zeigte im Rahmen dieser Studie nicht die von anderen Autoren beschriebene Sensitivität. Insgesamt war der direkte Vergleich bei 170 Patienten möglich, für die aus intraoperativ gewonnenem Material sowohl eine Kultur angelegt, als auch eine PCR durchgeführt wurde.

In zwei Fällen erbrachten die PCR und die Kultur unterschiedliche Keimnachweise.

Dies lässt sich durch die Probeentnahme durch Abstriche von unterschiedlichen Bereichen der Endoprothese erklären. Es ist von einer Mischinfektion auszugehen, beide Erreger wurden therapiert.

In 70 Fällen blieb die PCR ohne positiven Befund, während in der Kultur ein Bakterium gezüchtet werden konnte. Bei 17 Patienten war dies sogar mehrfach während des Krankheitsverlaufes, also bei mehreren operativen Eingriffen, der Fall. Der Erklärungsversuch der Divergenz der Ergebnisse aus Kultur und PCR aufgrund der Entnahme der Gewebeproben von unterschiedlichen Prothesenbereichen ist bei dieser hohen Fallzahl (32%) und Wiederholungsrate (8%) wohl nicht hinreichend. Es muss von einem Mangel der Prozessierung der PCR-Diagnostik ausgegangen werden.

Bei 11 weiteren Patienten war die PCR aufgrund technischer Probleme ‚ohne auswertbares Ergebnis‘, während in der Kultur Bakterien nachgewiesen werden konnten.

Bei 3 der 60 Patienten, bei denen die Kultur ohne Bakterienwachstum blieb, konnte mittels PCR ein Erreger gefunden werden, in zwei Fällen konnte eine Kontamination jedoch nicht ausgeschlossen werden.

In 22 Fällen wurden mittels Kultur und PCR dieselben Erreger detektiert, wobei bei zwei Patienten durch die Kultur eine Mischinfektion aufgezeigt werden konnte.

Für die 57 verbliebenen Patienten, bei denen eine kulturelle Anzucht erfolglos blieb, konnte auch mittels PCR kein Erreger gefunden werden.

Wertet man alle wahrscheinlichen Kontamination als tatsächlich falsche Ergebnisse, so erwies sich die mikrobiologische Untersuchung von intraoperativ gewonnenen Abstrichen bei 73 Patienten, beziehungsweise in mindestens 90 operativen Eingriffen, gegenüber der PCR als sensitiver. Davon ausgehend, dass die unsicheren Nachweise möglicherweise doch den wahren Infektionserreger aufzeigten und keine Kontamination vorlag, so sind es sogar 81 Patienten, beziehungsweise 98 Operationen. Für die 170 Patienten, bei denen eine PCR-Diagnostik mit dem kulturellen Befund verglichen werden konnte, liegt der

zutreffende Wert zwischen 42,94% - 47,65% falsch negativer Ergebnisse der PCR-Diagnostik über den gesamten Krankheitsverlauf der Patienten. Betrachtet man den Mehrertrag an Information durch eine zusätzlich zu den intraoperativen Abstrichen durchgeführte PCR-Diagnostik, unter Ausschluss aller möglichen Kontaminationen, so lag dieser nur in 3 Fällen (1,39%) vor (bei zwei Patienten, in denen PCR und Kultur unterschiedliche Erreger nachwies und bei einem Patienten, bei dem ausschließlich mittels PCR ein Bakterium gefunden werden konnte). Für die verbleibenden 167 Patienten (98,24%), entsprechend in mindestens 184 Operationen über den Zeitraum der Datenerhebung, blieb die angeforderte PCR-Diagnostik als Ergänzung zur mikrobiologischen Untersuchung intraoperativer Abstriche ohne therapierelevante Ergebnisse.

8.6.3 Sonikation der explantierten Prothese

Durch eine Prothesenexplantation besteht zusätzlich zu den bisher genannten diagnostischen Maßnahmen die Möglichkeit der Sonikation der Prothese/nteile. Nach Explantation einer Prothese oder einzelner Prothesenteile werden diese noch im Operationssaal in ein steriles Wasserbad gelegt und mit Ultraschall behandelt. Die in dem Biofilm lebenden Mikroorganismen werden schonend abgelöst und anschließend mittels Kultivierung der Sonikationsflüssigkeit (Lavage) mikrobiologisch nachgewiesen. (78, 79) Dadurch kann nach Renz et al in ca. 90% der Erreger nachgewiesen werden. (25) Zudem wird durch die Sonikation häufiger eine polymikrobielle Infektion aufgedeckt.

Auch bei bestehender oder kurz zurückliegender Antibiotikatherapie ist der Einsatz der Sonikation möglich und sinnvoll. Da die im Biofilm lebenden und vor einer systemischen Antibiose geschützten Bakterien gezielt isoliert werden, ist hier die Sensitivität im Vergleich zu anderen Methoden höher. (79)

Die Sonikation wurde in der BG-Unfallklinik ergänzend zu den herkömmlichen

Diagnostiken mit Kulturen und PCRs bei 42 Patienten (19%) unserer Studie durchgeführt.

Für zwei Patienten konnten durch die Untersuchung der Lavage und einer Kultur intraoperativer Abstriche unterschiedliche Erreger nachgewiesen werden.

Bei fünf Patienten konnte durch die Sonikation kein Erreger diagnostiziert werden, während in der Kultur Bakterien kultiviert wurden. Gleiches galt auch reziprok, wobei die Kultur negativ blieb, während in der Lavage Bakterien nachgewiesen werden konnten. Bei 10 Patienten blieben sowohl Kultur, als auch Lavage-Diagnostik ohne Befund. Für 18 Patienten wurden dieselben Erreger durch die beiden Diagnostiken nachgewiesen, wobei mittels Lavage 4 Mischinfektionen beziehungsweise mittels Kultur 5 Mischinfektionen nachgewiesen werden konnten.

Betrachtet man nun den direkten Vergleich der Ergebnisse von Sonikation und Lavage-Untersuchung mit konventionellen Abstrichen und Kulturen, so scheinen sich die beiden Maßnahmen diagnostisch mit ähnlicher Sensitivität zu ergänzen. Zwar wurden nur in knapp der Hälfte der Fälle dieselben Erreger nachgewiesen, beide Nachweismethoden sind aber bei eindeutigen klinischen Hinweisen auf eine Infektion selten negativ und weisen scheinbar jeweils Erreger nach, die mit der anderen Methode nicht erfasst werden. Ursächlich hierfür können die getrennten Lebensräume biofilmbildender Bakterien, die hauptsächlich durch die Sonikation nachgewiesen werden können, und nicht-biofilmbildender Bakterien, die besser durch Gewebeabstriche erfasst werden können, sein.

Zusammenfassend kann hier bei elf Patienten (26,19%, n=42) von einem Mehrgewinn an Information, zusätzlich zu den Ergebnissen der intraoperativen Abstriche zu einem möglichen Infektionserreger und daraus resultierenden Konsequenzen für eine antibiotische Therapie, ausgegangen werden. Im Vergleich zur PCR Diagnostik (42,94%-47,65%, n=170) erwies sich die Untersuchung der Lavage nur bei fünf Patienten (11,9%, n=42) als falsch negativ, wenn alle möglichen kulturellen Kontaminationen als tatsächlich fehlerhafte Ergebnisse gewertet werden. Hier sollte jedoch der differente diagnostische Fokus (Nachweis biofilmbildender

Bakterien mit Sonikation und nicht-biofimbildende Bakterien mittels Kultur) berücksichtigt werden, wohingegen bei PCR-Diagnostik und Abstrichen dieselben Erreger zu erwarten gewesen wären.

Die Sonikation einer explantierten Prothese war im Rahmen dieser Studie im Vergleich zur PCR die deutlich sinnvollere diagnostische Ergänzung zu den intraoperativen Abstrichen mit kultureller Bebrütung, wenngleich sie die herkömmlichen Abstriche nicht ersetzen kann.

Vergleich der mikrobiologischen Ergebnisse bei Prothesenex- und Reimplantation

Zur Beurteilung eines Therapieerfolgs ist der direkte Vergleich von mikrobiologischen Ergebnissen bei der Explantation einer Prothese in der BG Unfallklinik Tübingen und der Implantation einer neuen Prothese nach einem festen Zeitintervall besonders aussagekräftig.

Da die Kulturen intraoperativer Abstriche in der Mehrzahl als diagnostisches Mittel der Wahl angewendet wurde und am erfolgreichsten Erregernachweise erbrachte, wurde diese Untersuchungsmethode zum Vergleich für die Ergebnisse von Aus- und Wiedereinbau der Endoprothesen herangezogen.

Betrachtet man die absoluten Zahlen, so liegt das Augenmerk auf 190 Patienten, für die bei Explantation der klinisch und bildmorphologisch eindeutig infizierten Prothese genau zur Hälfte (95 Patienten, 43%, n=220) ein Erreger identifiziert, beziehungsweise kein Erreger nachgewiesen werden konnte. Bei 35 der Patienten ohne Nachweis war jedoch zu einem anderen Zeitpunkt bereits ein Bakterium nachgewiesen worden.

Zu den möglichen Ursachen für den fehlenden Erregernachweis kommen eine erschwerte Erregerdiagnostik durch antibiotische Therapie und biofilmbildende Bakterien oder eine fehlerhafte Entnahme in Frage (siehe 8.4.5 Der Biofilm).

157 Patienten (71,4%, n=220) wiesen bei Reimplantation ein negatives Ergebnis der

mikrobiologischen Untersuchungen auf. Da hier durch Explantation der Prothese der Biofilm und die darin adhärennten Bakterien beseitigt wurden und eine antibiotische Pause vor Reimplantation eingehalten wurde, ist hier von einer Minimierung der Störfaktoren in der Erregerdiagnostik und von tatsächlich keimfreien Gelenkhöhlen auszugehen. Dies spricht für einen Therapieerfolg bei über 70% unseres Patientenkollektivs.

Besonders interessant ist die Betrachtung dieser Ergebnisse zudem im Hinblick auf den individuellen Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten. Eine solcher Vergleich war bei 183 Patienten möglich. Für 80 Patienten blieben sowohl bei Ex-, als auch bei Reimplantation einer Endoprothese die mikrobiologischen Untersuchungen ohne Befund, bei 21 Patienten war nur von einer Kontamination auszugehen. Gründe für den negativen Befund bei Explantation wurden bereits ausführlich diskutiert. Die negativen Befunde bei Reimplantation legen eine Ausheilung der Infektion nahe. Für 10 Patienten konnten durch Nachweis einer Erregerpersistenz keine Ausheilung erzielt werden.

Für 65 Patienten (30%, n=220) war ein eindeutiger Therapieerfolg bei positiven Erregernachweis während der Explantation und keimfreiem Gelenk (evtl. Kontamination der Abstriche) bei Reimplantation nachvollziehbar.

Für 7 Patienten (3%, n=220) war während der Explantation kein Erregernachweis möglich, wohingegen bei Reimplantation ein Erreger diagnostiziert wurde. Hier stellt sich die Frage, ob eine Erregerpersistenz und fehlende Ausheilung vorliegt, bei der im ersten Eingriff durch erläuterte Störfaktoren kein Erregernachweis möglich war, oder ob eine Neuinfektion während des Krankheitsverlaufes in der BG Unfallklinik Tübingen vorliegt. Dies lässt sich nicht abschließend klären.

Insgesamt zeigt sich, dass die überwiegende Mehrheit dieses Patientenkollektivs erfolgreich antimikrobiell therapiert wurde.

9 Zusammenfassung

Die endoprothetische Gelenkversorgung stellt einen großen, weit verbreiteten und stetig wachsenden Bereich der modernen operativen Patientenbetreuung dar. Mit der Anzahl durchgeführter Operationen steigt jedoch auch die Anzahl der Patienten, die im Rahmen eines solchen Eingriffs eine Komplikation erleiden. Die periprothetische Infektion ist eine der gefürchtetsten und schwerwiegendsten Komplikationen im modernen Gelenkersatz.

Im Rahmen dieser Studie wurden retrospektiv alle Patienten der Jahre 2011-2015 betrachtet, deren Hüft-/Knieprothese infektbedingt in der BG Unfallklinik Tübingen revidiert werden musste. Ziel war die umfassende Aufarbeitung und Darstellung epidemiologischer Fakten, Operationsdaten, der bildgebenden und - mit besonderem Schwerpunkt - der mikrobiologischen Diagnostik sowie der Suche und Interpretation dazu korrelierender Parameter.

Die Datenerhebung basiert auf der Auswertung der Krankenhausakten der Patienten der BG Unfallklinik Tübingen, die in diese Studie eingeschlossen wurde. Insgesamt wurden 220 Patienten (55% männl.; 45% weibl.) erfasst. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt des ersten operativen Eingriffs in der BG Unfallklinik Tübingen betrug 69,49 Jahre, zum Zeitpunkt der Primärimplantation der Endoprothese durchschnittlich 63,44 Jahre. Frauen waren mit insgesamt 64 Infektionen des Kniegelenkes und 36 Infektionen des Hüftgelenkes häufiger an ihrem Kniegelenk betroffen – ähnlich den männlichen Patienten (65 Knieinfektionen, 55 Hüftinfektionen). Die häufigste Indikation zum primären Gelenkersatz stellte die Arthrose dar, gefolgt von traumatisch bedingten Gelenkdestruktionen. Das Patientenkollektiv wies durchschnittlich 1,92 chronische Begleiterkrankungen auf (n=220: 68,2% art. Hypertonie, 33,2% Diabetes mellitus II, 18,64% chron. Niereninsuffizienz). Bei 64,5% (142 Patienten) trat eine perioperative Anämie auf, die in 78,2% (bei n=142) transfusionsbedürftig war. Es ergab sich eine Standzeit der primär implantierten Endoprothesen bis zur ersten kompletten Prothesenexplantation im Median von 42 Monaten / 1,75 Jahren. Bei der Mehrheit

der Patienten (66%, n=220) erfolgte als operative Therapie in der BGU Tübingen der zweizeitige Prothesenwechsel.

Durchschnittlich konnten im gesamten Patientenkollektiv während des dokumentierten Krankheitsverlaufes 1,5 Erreger einer periprothetischen Infektion nachgewiesen werden (n=220: 23% kein Erregernachweis, 36% ein Erreger, 23% zwei Erreger). Dabei zeigten sich in 51% der Fälle ausschließlich Monobesiedelungen, bei 20% Mischinfektionen mit zwei Erregern. Am häufigsten wurden *Staphylococcus aureus*, Enterokokken und gramnegative Stäbchen als hoch-virulente, sowie *Staphylococcus epidermidis* und weitere gram-positive Kokken als niedrig-virulente Erreger nachgewiesen.

Alle Patienten erhielten eine präoperative radiologische Diagnostik mittels konventionellem Röntgen. Bei 50% der Patienten wurde so präoperativ ein periprothetischer Lysesaum und oder eine eindeutige Prothesenlockerung festgestellt. 5% erhielten ergänzend eine CT-Diagnostik, die bei 4% das Ergebnis des konventionellem Röntgen bestätigte.

Bei 216 Patienten wurden Kulturen von intraoperativ entnommenen Abstrichen angelegt. Bei 60% dieser Patienten konnte so eindeutig ein Infektionserreger nachgewiesen werden. Für 170 Patienten konnte die Sensitivität der PCR-Diagnostik mit der der kulturellen Befunde verglichen werden. Es zeigte sich eine Rate an falsch negativen Ergebnissen der PCR in 42,94%-47,65%. Ein Mehrgewinn an Informationen für die Therapie des Patienten konnte lediglich in 1,38% verzeichnet werden. Die zusätzliche Sonikation explantierter Prothesenteile (bei 42 Patienten) zeigte sich mit ähnlich hoher Sensitivität wie die kulturelle Anzucht und erwies sich als deutlich sinnvollere diagnostische Ergänzung zu den Kulturen.

Gegenstand aktueller Diskussionen bleiben ein mögliches präoperatives Screening mit konsekutiver Therapieoptimierung im Hinblick auf multimorbide Patienten und deren deutlich erhöhtes Risiko für eine periprothetische Infektion vor elektiven Prothesenimplantationen sowie die bestmögliche Therapie einer infizierten Endoprothese - am häufigsten im Sinne eines zweizeitigen Prothesenwechsels mit antibiotischer Pause.

10 Bibliografie

1. Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2016 [Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/OperationenProzeduren5231401167014.pdf?__blob=publicationFile.
2. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(1):52-60.
3. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A. Complication management of infected osteosynthesis: Therapy algorithm for peri-implant infections. *Chirurg.* 2015;86(10):25-34.
4. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs.* 2012;35(10):23-34.
5. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89 Suppl 3:144-51.
6. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4).
7. Aumueller G, Aust G, A D. *Duale Reihe Anatomie.* 2 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. 31 p.
8. H H. Deutsche Arthrose-Hilfe e.V.: Deutsche Arthrose-Hilfe e. V., Verein zur Bekämpfung der Arthrosekrankheit; 2017 [Available from: <http://www.arthrose.de/arthrose/haeufigkeit.html>.
9. Halder AM, Stiehler M, KP G. *Historie und Epidemiologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
10. Weber M, Völlner F. Kniegelenkersatz des älteren Menschen. *Orthopade, der.* 2017;46:34-9.
11. Pramanik S, Agarwal AK, KN R. Chronology of total hip replacement and materials development. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs.* 2005;19:15-26.
12. Hanstein K, Kumpe O. Teilzementierte und unzementierte Hüftendoprothetik. *Orthopade.* 2015;8:617 - 22.
13. Corbett KL, Losina E, Nti AA, Prokopetz JJ, Katz JN. Population-based rates of revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. *PLoS One.* 2010;5(10):e13520.
14. Morshed S, Bozic KJ, Ries MD, Malchau H, Colford JM, Jr. Comparison of cemented and uncemented fixation in total hip replacement: a meta-analysis. *Acta Orthop.* 2007;78(3):315-26.
15. Morlock M, Jägerm M. *Enoprothetik des älteren Menschen.* *Orthopade.* 2017;1:4 - 17.
16. Ruchholz S, DC W. *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials.* Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2010.

17. Deangelis JP, Ademi A, Staff I, Lewis CG. Cemented versus uncemented hemiarthroplasty for displaced femoral neck fractures: a prospective randomized trial with early follow-up. *J Orthop Trauma*. 2012;26(3):135-40.
18. Wang J, Stein EM, Zhou B, Nishiyama KK, Yu YE, Shane E, et al. Deterioration of trabecular plate-rod and cortical microarchitecture and reduced bone stiffness at distal radius and tibia in postmenopausal women with vertebral fractures. *Bone*. 2016;88:39-46.
19. Friedebold G, Wolff R. Unfallchirurgie. Zementierte oder zementfreie Hüftgelenkprothesen.; 24.04.1987; Berlin. Berlin: Springer Verlag; 1987. p. 1-7, 433-4.
20. Revell PA. The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses. *J R Soc Interface*. 2008;5(28):1263-78.
21. Laffer RR, Ruef C. Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen. Steinkopff-Verlag. 2006;02:12-7.
22. Morgenroth B, Schmidt HGK. Infektionen nach Unfallverletzungen - Ärztliche, pflegerische und krankengymnastische Behandlungsprinzipien Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 1990. 1-10 p.
23. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135(17-18):243-51.
24. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(7):1710-5.
25. Renz N, Muller M, Perka C, Trampuz A. Implantatassoziierte Infektionen - Diagnostik. *Chirurg*. 2016;87(10):813-21.
26. Renz N, Perka C, Trampuz A. Management of periprosthetic infections of the knee. *Orthopade*. 2016;45(1):65-71.
27. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10(5):394-403.
28. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
29. Borens O, Corvec S, Trampuz A. Diagnosis of periprosthetic joint infections. *Hip Int*. 2012;22 Suppl 8:S9-14.
30. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP, et al. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(9):794-800.
31. Perka C, Haas N. Periprosthetic infection. *Chirurg*. 2011;82(3):218-26.
32. H. B, M. K. Weißbuch Gelenkersatz. Berlin: Springer; 2016 03.06.2018.
33. Claes L, Kirschner S, C P, M R. AE-Manual der Endoprothetik - Hüfte und Hüftrevision. 2012 AE, editor. Heidelberg: Springer; 2012.
34. Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(1):130-7.
35. Institut RK. Diabetes mellitus: Robert Koch Institut; 2016 [Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Diabetes/Diabetes_node.html].

36. Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. *J Arthroplasty*. 2012;27(5):726-9 e1.
37. Chen JY, Lo NN, Chong HC, Bin Abd Razak HR, Pang HN, Tay DK, et al. The influence of body mass index on functional outcome and quality of life after total knee arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016;98-B(6):780-5.
38. Dowsey MM, Choong PF. Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(6):1577-81.
39. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Olberding EM, Davis KE. Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplasty*. 2009;24(6 Suppl):84-8.
40. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 2001(392):15-23.
41. McElroy MJ, Pivec R, Issa K, Harwin SF, Mont MA. The effects of obesity and morbid obesity on outcomes in TKA. *J Knee Surg*. 2013;26(2):83-8.
42. Institut RK. Übergewicht und Adipositas: Robert Koch Institut; 2014 [Available from: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html].
43. Organisation WH. Malnutrition 2011 [Available from: http://www.who.int/nutrition/pressnote_action_on_malnutrition/en/].
44. Del Savio GC, Zelicof SB, Wexler LM, Byrne DW, Reddy PD, Fish D, et al. Preoperative nutritional status and outcome of elective total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(326):153-61.
45. Huang R, Greenky M, Kerr GJ, Austin MS, Parvizi J. The effect of malnutrition on patients undergoing elective joint arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):21-4.
46. Jaber FM, Parvizi J, Haytmanek CT, Joshi A, Purtill J. Procrastination of wound drainage and malnutrition affect the outcome of joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(6):1368-71.
47. I S. Mangelernährung in der Septischen Unfallchirurgie Untersuchung von Einfluss und Auswirkung im poststationären Verlauf innerhalb von acht Wochen und sechs Monaten [Dissertation]. Tübingen: Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität zu Tübingen; 2018.
48. Nicholson JA, Dowrick AS, Liew SM. Nutritional status and short-term outcome of hip arthroplasty. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2012;20(3):331-5.
49. McCleery MA, Leach WJ, Norwood T. Rates of infection and revision in patients with renal disease undergoing total knee replacement in Scotland. *J Bone Joint Surg Br*. 2010;92(11):1535-9.
50. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G, Bishop MJ, Richman J, et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(10):1365-74.

51. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, Kelly S, Wu P, Ebbert JO. Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2011;124(2):144-54 e8.
52. Harris AH, Reeder R, Ellerbe L, Bradley KA, Rubinsky AD, Giori NJ. Preoperative alcohol screening scores: association with complications in men undergoing total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(4):321-7.
53. Khatib Y, Madan A, Naylor JM, Harris IA. Do Psychological Factors Predict Poor Outcome in Patients Undergoing TKA? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(8):2630-8.
54. Klement MR, Nickel BT, Penrose CT, Bala A, Green CL, Wellman SS, et al. Psychiatric disorders increase complication rate after primary total knee arthroplasty. *Knee.* 2016;23(5):883-6.
55. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1247-54.
56. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(8):774-81.
57. Dye BA, Tan S, Smith V, Lewis BG, Barker LK, Thornton-Evans G, et al. Trends in oral health status: United States, 1988-1994 and 1999-2004. *Vital Health Stat 11.* 2007(248):1-92.
58. <Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin MV, Pearce PK, Saw Y. Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *BMJ.* 20-27 .pdf>.
59. Sandhu SS, Lowry JC, Morton ME, Reuben SF. Antibiotic prophylaxis, dental treatment and arthroplasty: time to explode a myth. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79(4):521-2.
60. Willis-Owen CA, Konyves A, Martin DK. Factors affecting the incidence of infection in hip and knee replacement: an analysis of 5277 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2010;92(8):1128-33.
61. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology.* 2010;113(2):482-95.
62. Myers E, O'Grady P, Dolan AM. The influence of preclinical anaemia on outcome following total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2004;124(10):699-701.
63. Saleh E, McClelland DB, Hay A, Semple D, Walsh TS. Prevalence of anaemia before major joint arthroplasty and the potential impact of preoperative investigation and correction on perioperative blood transfusions. *Br J Anaesth.* 2007;99(6):801-8.
64. Dunne JR, Malone D, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Perioperative anemia: an independent risk factor for infection, mortality, and resource utilization in surgery. *J Surg Res.* 2002;102(2):237-44.
65. Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2695-701.

66. Parvizi J, Ghanem E, Joshi A, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Does "excessive" anticoagulation predispose to periprosthetic infection? *J Arthroplasty*. 2007;22(6 Suppl 2):24-8.
67. Golda W, Pawelec A, Walczak J. Clinical results evaluation of the Girdlestone's procedure after hip arthrography. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2001;3(1):68-70.
68. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. Periprosthetic infection after hip arthroplasty. *Orthopade*. 2014;43(1):70-8.
69. Flesch I, Arnscheidt C. Spätinfekt in der Endoprothetik. *PO-JOURNAL*. 2017;33:142-8.
70. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson MG, Richart T. Prolonged operative time correlates with increased infection rate after total knee arthroplasty. *HSS J*. 2006;2(1):70-2.
71. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG, Jr., Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2001;32(4):647-9.
72. Pfitzner T, Krockner D, Perka C, Matziolis G. [C-reactive protein. An independent risk factor for the development of infection after primary arthroplasty]. *Orthopade*. 2008;37(11):1116-20.
73. Glaudemans AW, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection. *Eur Cell Mater*. 2013;25:61-77.
74. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med*. 2009;39(1):66-78.
75. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(10):3196-203.
76. Portillo ME, Salvado M, Sorli L, Alier A, Martinez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect*. 2012;65(6):541-8.
77. Borde JP, Hacker GA, Guschl S, Serr A, Danner T, Hubner J, et al. Diagnosis of prosthetic joint infections using UMD-Universal Kit and the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI((R)) cartridge system: a pilot study. *Infection*. 2015;43(5):551-60.
78. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. [Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation]. *Orthopade*. 2015;44(12):942-5.
79. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007;357(7):654-63.

11 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, unter Betreuung von Dr. I. Flesch und Prof. Dr. Stöckle durchgeführt.

Die Datenerhebung wurde nach Einarbeitung durch Dr. Flesch von mir durchgeführt.

Die statistische Auswertung wurde nach einmaliger Beratung durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock, Institut für Biometrie Tübingen von mir alleine ausgeführt.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

12 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Ulrich Stöckle für die Überantwortung und Unterstützung bei dieser Arbeit sowie die Bereitstellung des Themas bedanken.

Ein ganz großes Dankeschön geht zudem an meinen Betreuer Dr. med. Ingo Flesch für die stete und hervorragende Betreuung dieser Arbeit sowie die vielen aufmunternden und motivierenden Worte. Die Betreuungsgespräche waren nicht nur jederzeit - auch kurzfristig – möglich, sondern über das Thema hinaus immer sehr hilfreich und angenehm sowie voller Anregungen für die Fertigstellung dieser Dissertationsschrift.

Mein Dank gilt auch Dr. Gunnar Blumenstock, der sich Zeit genommen hat, mit mir die statistische Auswertung durchzusehen und mir geduldig und fachkundig alle Fragen beantworten sowie den ein oder anderen wertvollen Tipp geben konnte.

Ich bedanke mich bei meinem Partner Sebastian, meinem Bruder Klaus sowie meiner gesamten Familie und allen Freunden, die mich in dieser, manchmal turbulenten Zeit uneingeschränkt unterstützt und motiviert haben und mir immer zur Seite standen.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, für das Ermöglichen meines Medizin- und Zahnmedizinstudiums sowie für ihren wesentlichen Beitrag zu meinem Werdegang durch ihre große Anteilnahme an meinem Leben.

13 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anne Kathrin Leitmann

Adresse:

Geburtsdatum, -ort: 10.11.1991

Familienstand: ledig

Telefon:

E-mail Adresse:

Beruf

Seit 06/2018

Assistenzärztin in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen

Promotion

Dr. med.

Klinische und mikrobiologische Ergebnisse in der septischen Revisionsendoprothetik unter Univ.-Prof. Dr. Stöckle, Betreuer: Dr. Flesch

Dr. med. dent.

Lehrmethoden im Skills-Lab Training: Vergleich von Peyton-4-Step-Approach vs. PDCA Zyklus mit videoassistierter Selbstkontrolle im Rahmen eines chirurgischen Nahtkurses - eine Pilotstudie unter Prof. Dr. Dr. Reinert, Betreuer: Dr. Weise (Fertigstellung: ca. 09/2019)

Studium

Voraussichtlich 10/2020	Approbation als Zahnärztin
05/30/2018	Approbation als Ärztin
10/2014 – aktuell	Studium der Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen (7. Fachsemester)
04/2012 – 05/2018	Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Schulbildung

05/2011	Schulabschluss Abitur Leistungskurse: Mathematik, Biologie
09/2002 – 05/2011	Leibniz Gymnasium, Altdorf bei Nürnberg
09/2001 – 08/2002	Grundschule Schwarzenbruck
09/1998 – 08/2001	Gottfried-Kricker Grundschule, Willich-Anrath

Praktische Tätigkeiten

09/2014 - 10/2016	Studentische Hilfskraft in der BGU Tübingen
06/2014	Mitarbeit an der Curriculumsentwicklung MERLIN (Medical Education Research, Lehrforschung im Netz BW) am Kompetenzzentrum Medizindidaktik
04/2014	Kurs Medical English B2/C1
11/2013 - 12/2013	Tutorin im Präparationskurs Anatomie
11/2011 - 12/2011	Rettungssanitätergrundlehrgang ASB Landesschule Bayern, Lauf

08/2009 - 09/2010

Ferienarbeit Internistische Fachklinik Dr. Steger,
Nürnberg

Besondere Kenntnisse

Fremdsprachen

Englisch sehr gut
Spanisch gut
Großes Latinum

Präsentationstechniken

Prezi, Powerpoint

Zusätzliche Qualifikationen

SPSS-Statistics, MS Excel, iMovie Filmschnitttechniken

Tübingen, 17.07.2019