

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

Unabhängige Evaluation des Biomarkers Alpha Defensin zum
Nachweis einer periprothetischen Infektion gemäß derzeitiger
Klassifikationskriterien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Fierdel, Frederic Philippe Thomas

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Ochs
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Mittag

Tag der Disputation: 23.08.2018

I Inhaltsverzeichnis

I Inhaltsverzeichnis.....	3
II Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung.....	7
1.1. Das Hüftgelenk	7
1.2. Das Kniegelenk.....	7
1.3 Der endoprothetische Gelenkersatz	8
1.3.1 Endoprothetische Versorgung des Hüftgelenks.....	9
1.3.2 Endoprothetische Versorgung des Kniegelenks	9
1.4. Die periprothetische Infektion (PPI).....	10
1.4.1 Diagnostik	11
1.4.2 Revisionseingriffe.....	15
1.4.3 Klassifikation	17
1.4.4 Biomarker - Alpha Defensin (AD).....	18
1.4.5 BG-Kriterien	19
1.5 Fragestellung.....	20
2. Material und Methoden.....	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Sprechstunde.....	22
2.3 Laborchemie	23
2.3.1 C-reaktives-Protein (CRP)	23
2.3.2 Leukozyten.....	23
2.3.3 Blut-Senk-Geschwindigkeit (BSG)	23
2.3.4 Gerinnung	24
2.4 Gelenkpunktion.....	24
2.4.1 Alpha Defensin (AD)	25
2.4.2 Mikrobiologie	26
2.4.3 Zellzahl, Anteil neutrophiler Granulozyten	26
2.5 Diagnosestellung PPI	27
2.5.1 Musculoskeletal Infection Society (MSIS).....	27

2.5.2 International Consensus Group (ICG).....	28
2.6 Intraoperative Parameter	28
2.6.1 Makroskopie.....	28
2.6.2 Mikrobiologie	29
2.6.3 Histopathologie	30
2.7 Antibiotikatherapie	31
2.8 Therapieverfahren	31
2.8.1. Konservative Therapie	31
2.8.2. Lokales Débridement	32
2.8.3 Einzeitiger Prothesenwechsel (EPW)	32
2.8.4 Zweizeitiger Prothesenwechsel (ZPW)	32
2.8.5 Amputation	33
2.9 Datenerfassung und statistische Auswertung	33
3. Ergebnisse	35
3.1. Patientenkollektiv.....	35
3.1.1. Alter und Geschlecht.....	35
3.1.2. Begleiterkrankungen	35
3.1.3. Medikation.....	37
3.1.4. Indikation des primären Gelenkersatzes (PGE).....	38
3.1.5. Durchgeführte Untersuchungen.....	39
3.1.6. Eingriffe innerhalb der SG.....	39
3.2 Klassifikationen der PPI.....	41
3.2.1. MSIS	41
3.2.2. ICG.....	44
3.2.3 Überblick von AD innerhalb der Stammgruppe.....	47
3.3 Angepasste Gruppe.....	48
3.3.1 Aufnahmekriterien der angepassten Gruppe	48
3.3.2 Angepasstes Patientenkollektiv	49
3.3.3. MSIS-AG	50
3.3.3. ICG-AG	52
3.3.6. Überblick von AD innerhalb der angepassten Gruppe.....	54
3.4. Vergleich MSIS und ICG.....	55
3.5. Vergleich Diagnosestellung prä- vs. postoperativ	55
3.5.1 Sensitivität/Spezifität von AD bei präoperativ erkannten PPI	57

3.6. AD bei Patienten mit Spacer.....	58
3.7. Ergebnisse der BG-Klassifikation	59
4. Diskussion	61
4.1 Überblick.....	61
4.2 Bewertung der Methodik.....	62
4.3 Bewertung der MSIS-/ICG-Kriterien	64
4.4 Bewertung der gängigen Untersuchungen	67
4.5 Bewertung der Biomarkermethode	70
4.6. Bewertung AD bei einliegendem Spacer	74
4.7. Vergleichbarkeit der Studien.....	75
4.8. BG-Kriterien	78
4.9. Fazit	79
5. Zusammenfassung.....	81
III. Literaturverzeichnis:	84
IV. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	92
V. Abbildungsverzeichnis	93
VI. Tabellenverzeichnis	94
VII. Danksagung.....	95

II Abkürzungsverzeichnis

AAOS	= American Academy of Orthopaedic Surgeons
ANG	= Anteil neutrophiler Granulozyten
AD	= Alpha Defensin
BMI	= Body Mass-Index
BGU	= Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen
BSG	= Blut-Senk-Geschwindigkeit
CRP	= C-reaktives Protein
EDTA	= Ethylendiaminetetoneacid
EPW	= Einzeitiger Prothesenwechsel
ELISA	= Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
h	= Stunde
HTP	= Hüftgelenktotalendoprothese
ICG	= International Consensus Group
MSIS	= Musculoskeletal Infection Society
kg	= Kilogramm
KTP	= Kniegelenktotalendoprothese
max	= Maximum
m	= Mittelwert
m ²	= Quadratmeter
min	= Minimum
ml	= Milliliter
mg	= Milligramm
l	= Liter
p	= Signifikanz
PIF	= Periimplantäre Fraktur
PPF	= Periprothetische Fraktur
PPI	= Periprothetische Infektion
r	= Pearson-Korrelationskoeffizient
SOP	= Standard Operating Procedure
ZPW	= Zweizeitiger Prothesenwechsel
95%-KI	= 95% Konfidenzintervall

1. Einleitung

1.1. Das Hüftgelenk

Das Hüftgelenk (*Articulatio coxae*) wird durch ein Kugelgelenk hinreichend beschrieben. Die drei Freiheitsgrade sind in Extension und Flexion (10-0-130), Innen- und Außenrotation (40-0-30), sowie Ab- und Adduktion (50-0-40) angegeben [1, 2].

Die miteinander artikulierenden Gelenkflächen bestehen aus Hüftpfanne (*Acetabulum*) und Femurkopf (*Capitis femoris*). Weitere Bestandteile sind das am *Acetabulum*rand entspringende *Labrum acetabuli*. Diese Struktur gleicht die physiologische Inkongruenz der beiden Gelenkanteile aus und gibt dem Femurkopf ausreichend halt [3]. Umgeben werden die beiden knöchernen Bestandteile durch eine, am proximalen Pfannenrand entspringende, Gelenkkapsel. Verstärkt wird die Gelenkkapsel durch drei spiralig, von *Acetabulum* zum Femurhals verlaufende Bänder (*Lig. ischiofemorale*, *Lig. iliofemorale* und *Lig. pubofemorale*) [1].

1.2. Das Kniegelenk

Bei dem Kniegelenk (*Articulatio genu*) handelt es sich um ein sogenanntes Roll-Gleitgelenk. Neben der Extension und Flexion (0-0-120), ist auch eine begrenzte Innen- und Außenrotation (10-0-30) möglich [1, 4].

Knöcherne Bestandteile sind zum einen die beiden distalen Kondylen des Oberschenkelknochens (*Femur*), die mit dem proximalen Plateau des Schienbeins (*Tibia*) artikulieren.

Der mediale und laterale Meniskus umschließt die Kontaktflächen und ist gleichzeitig mit der Gelenkkapsel verwachsen. Auch hier sind Bandstrukturen ein wichtiger Stabilisierungsfaktor. Im Wesentlichen handelt es sich dabei um

das mediale mit dem medialen Meniskus verwachsene Seitenband (Lig. collaterale mediale) und das laterale Seitenband (Lig. collaterale laterale).

Dem Kniegelenk aufgelagert ist zum anderen in einem zweiten Gelenkkompartiment die Kniescheibe (Patella), die im Wesentlichen als eine Art Sesambein die Hebelwirkung des M. quadriceps femoris steigert [1, 4].

1.3 Der endoprothetische Gelenkersatz

Der totalendoprothetische Ersatz (TEP) von Hüft- und Kniegelenk (HTP und KTP) wird heutzutage als erfolgreichste chirurgische Intervention angesehen [5].

Die nicht entzündliche, multifaktorielle Gelenkabnutzung (Arthrose) ist mit Abstand die häufigste Indikation für die Implantation einer Endoprothese im Hüft- und Kniegelenk. Derzeit werden rund drei von vier HTP aufgrund von primärer Arthrose implantiert [6]. Dabei kommt es zu einem Abbau von Gelenkknorpel und knöchernen Umbauprozessen, die sich dann klinisch durch einen zunehmenden Belastungsschmerz im Gelenk manifestieren. Des Weiteren können Hüftdysplasien, Varus- oder Valgusfehlstellungen im Kniegelenk zu einer frühzeitigen, arthrotischen Veränderung im Gelenk führen [7]. Zusätzlich können auch Frakturen eine posttraumatische Arthrose verursachen und sind eine häufige Indikation für eine TEP [5].

Die Implantationszahl von HTP und KTP ist in den letzten Jahren stetig gestiegen und wird im Zuge des demographischen Wandels auch weiterhin steigen [8, 9]. Mit jährlich knapp 210.000 neuen HTP gehört der Eingriff zu den zehn häufigsten Operationen in Deutschland. Auch der Kniegelenk-Ersatz, mit rund 160.000 Eingriffen deutschlandweit, liegt deutlich über dem internationalen Durchschnitt [10].

1.3.1 Endoprothetische Versorgung des Hüftgelenks

Die Wahl des Implantates richtet sich im Wesentlichen nach der jeweiligen Indikation. Die TEP Versorgung ist die Therapie der Wahl bei fortgeschrittener Coxarthrose [11]. Die HTP besteht im Wesentlichen aus zwei Komponenten. Der Prothesenschaft ersetzt die femorale Komponente des Hüftgelenks und kann in zementierter oder zementfreier Form im Femur verankert werden. Derzeit werden rund 65% der HTP zementfrei implantiert [12], wobei hierfür eine gute Knochenqualität Voraussetzung ist. Dem proximalen Ende des Prothesenschafts sitzt ein Kugelelement auf, das die Gelenkfläche des ehemaligen Femurkopfes darstellt. Dieser Teil artikuliert mit der, die Acetabulumfläche ersetzenden, zweiten Komponente der HTP. Die Hüftprothesenpfanne kann ebenfalls zementiert oder zementfrei eingesetzt werden [5].

1.3.2 Endoprothetische Versorgung des Kniegelenks

Eine KTP ersetzt die Gelenkflächen des Knies im Wesentlichen durch drei Komponenten. Die Femurkomponente ersetzt die proximalen Gelenkflächen (mediale und laterale Femurkondyle). Über eine Kunststoffauflage (Protheseninlay) artikuliert die Femurkomponente mit der Tibiakomponente.

Insgesamt gibt es drei Kategorien von KTP-Systemen:

- Unikondylärer Oberflächenersatz (Schlittenprothese)
- Ungekoppelter bikondylärer Oberflächenersatz
- Gekoppelte bikondylärer Oberflächenersatz

Auch bei der KTP unterscheidet man wiederum zwischen zementierten und un-zementierten Knieprothesen [13].

1.4. Die periprothetische Infektion (PPI)

Die endoprothetische Versorgung von Hüft- und Kniegelenken gilt, wie bereits erwähnt, als eine der erfolgreichsten chirurgischen Eingriffe [5]. Trotz der mittlerweile sehr langen Standzeit, kommt es in knapp 7% der Fälle zu Revisionseingriffen [6]. Neben der aseptischen Lockerung ist vor allem die PPI ein Grund für Revisionseingriffe. Mit einer Inzidenz von 1-2% kommt es bei der Implantation von Endoprothesen im Hüft- oder Kniegelenksbereich zu einer Infektion [14]. Die sogenannte PPI gilt somit als ernstzunehmende Komplikation und muss bei Verdacht umgehend abgeklärt werden. Durch eine frühzeitige Revision der Prothese kann der Infektionsherd saniert und die Gelenkfunktion erhalten werden. Bei ausbleibender Therapie kann es zu Weichteil- und Knochendefekten kommen, die eine mögliche Versteifung des Gelenks bzw. sogar Amputation nach sich ziehen. Ein von der PPI ausgehender septischer Schock ist mitunter sogar lebensbedrohlich [15, 16].

Die PPI lässt sich in unterschiedliche Infekt-Typen einteilen. Die derzeitige Literatur unterscheidet dabei zwischen einer akuten Infektion und einer chronischen Infektion (low-grade Infekt). Die beiden Infektionen unterscheiden sich bezüglich ihrer Pathogenese, Klinik und dem Erregerspektrum [17]. Die Keimbesiedelung der Prothese erfolgt bei beiden Infektionen entweder perioperativ (exogen) oder hämatogen (endogen). Zu einer hämatogenen Streuung kann es im Rahmen von Infekt-Herden an Zähnen, der Lunge oder des Harntraktes kommen [18].

Bei der akuten Infektion, die durch eine exogene Keimbesiedelung hervorgerufen wird, zeigen sich die Symptome innerhalb der ersten vier Wochen nach dem chirurgischen Eingriff. Basiert die akute Infektion auf einer endogenen Keimbesiedelung, dürfen die Symptome ein Zeitintervall von drei Wochen nicht überschreiten. Klinisch zeigt sich ein akut schmerzhaftes, gerötetes und geschwollenes Gelenk mit begleitendem Fieber. Typische Erreger sind hochvirulente Erreger, wie beispielsweise *Staphylococcus aureus* [17].

Der low-grade Infekt tritt bei einer perioperativ erworbenen Keimbesiedelung frühestens vier Wochen nach dem Eingriff auf. Bei einer hämatogenen Infektion

der Prothese bleiben die Symptome über einen längeren Zeitraum (> drei Wochen) bestehen. Potentielle Erreger sind niedervirulente und Biofilm-bildende Keime wie *Staphylococcus epidermidis* oder *Propionibacterium acnes*. Klinisch manifestiert sich die Infektion durch chronische Schmerzen und führt zu einer Lockerung der Prothese [17].

Der primäre Ursprung der Infektion ist in 20-40% der Fälle nicht zu finden [19]. Je nach Infekt-Typ kann es zum einen zu einer langen Leidensdauer mit einer hohen psychischen und physischen Belastung für den Patienten kommen. Zum anderen sind Revisionseingriffe und Prothesenwechsel mit einem erheblichen finanziellen Aufwand verbunden, was unser Gesundheitssystem vor eine sozio-ökonomische Herausforderung stellt [20].

1.4.1 Diagnostik

Der frühzeitige Nachweis einer PPI stellt für den behandelnden Arzt noch immer eine große Herausforderung dar. Mittlerweile stehen für die Diagnostik eine Vielzahl an Untersuchungen – wie im weiteren Verlauf der Arbeit dargelegt wird – zur Verfügung. Diese sind in der jeweiligen Nachweisgenauigkeit jedoch nicht ausreichend aussagekräftig, um eine PPI mit Sicherheit zu diagnostizieren. Die Diagnostik besteht deshalb aus einem Zusammenspiel von mehreren Untersuchungen.

1.4.1.1 Anamnese

Generell ist die Anamneseerhebung unabdingbar und ermittelt die bestehende Symptomatik. Eine besonders wichtige Information ist dabei der jeweilige Schmerzcharakter (Art und Zeitpunkt), die daraus resultierenden Beschwerden und die Erhebung möglicher Risikofaktoren wie z.B. Diabetes mellitus und rheumatoider Arthritis [21].

1.4.1.2 Laborchemie

Bei der in der Klinik routinemäßig durchgeführten laborchemischen Blutuntersuchung sind die Leukozytenzahl, das C-reaktive-Protein (CRP) und die Blut-Senk-Geschwindigkeit (BSG) als unspezifische Infektparameter für eine PPI von diagnostischem Interesse. Die Leukozytenzahl ist schnell bestimmt, hat

jedoch für die sichere diagnostische Abklärung der PPI eine zu geringe Sensitivität und Spezifität von 45% bzw. 87% [22]. Die Bestimmung von CRP und BSG wird von Ärzten häufig genutzt, wäre als Diagnosegrundlage alleine jedoch nicht ausreichend. Im Vergleich zur BSG mit einer Sensitivität und Spezifität von 75 bzw. 70%, weist die CRP-Bestimmung mit einer Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 74% eine PPI etwas häufiger nach [22]. Beide Werte können jedoch durch mögliche Begleiterkrankungen zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

1.4.1.3 Bildgebung

Das konventionelle Röntgen kann Umbauprozesse an der im Knochen liegenden Prothese darstellen. Ob die zugrundeliegende Ursache infektiösen Ursprungs ist, lässt sich jedoch nur mit einer unzureichenden Sensitivität (43-75%) und Spezifität (75-83%) angeben [23, 24].

Für computertomografische (CT) Untersuchungen erreicht die Sensitivität gerade einmal 16% [25]. Auch nuklearmedizinische Untersuchungen, wie die 3-Phasen-Skelettszintigraphie, sind mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 95% nur begrenzt aussagekräftig. So weist dieses bildgebende Verfahren bei langer Prothesenstandzeit relativ zuverlässig eine PPI nach, versagt jedoch bei neu implantiertem Gelenkersatz [26, 27].

1.4.1.4 Gelenkpunktion

Um einen genaueren Einblick in die Abläufe innerhalb des Gelenks zu erhalten, dient die Untersuchung der Gelenk-/Synovialflüssigkeit. Die Gewinnung der Synovialflüssigkeit erfolgt mittels Gelenkpunktion unter sterilen Kautelen [28]. Prinzipiell soll durch diese Untersuchung die lokale Immunantwort innerhalb des Gelenkes untersucht werden. Dazu wird die Synovialflüssigkeit mit laborchemischen und mikrobiologischen Methoden ausgewertet.

Die Zellzahlanalyse gibt Aufschluss über die Anzahl der Leukozyten und den Anteil an neutrophilen Granulozyten im Punktat. Je nach Cut-off Wert finden sich in der Literatur für die Leukozytenzahl eine Sensitivität/ Spezifität von über

90%. Für die Bestimmung des prozentualen Anteils an neutrophilen Granulozyten zeigte sich eine Sensitivität von 93% bzw. eine Spezifität von 93% [29].

Die mikrobiologische Anzucht von Abstrichen aus der Gelenkflüssigkeit bietet einen weiteren Ansatzpunkt zur Abklärung einer PPI. Die Sensitivität dieser Untersuchung variiert stark je nach verwendetem Kulturmedium zwischen 39 und 83% [30].

1.4.1.5 Histopathologie

Im Zuge der Einheilung einer implantierten Prothese kommt es zu Veränderungen im umgebenden Gewebe. Im ehemaligen Gelenkbereich bildet sich eine neue Gelenkkapsel (Neosynovia) und zwischen Prothese und Knochengewebe entsteht eine spezielle Gewebeschicht (periprothetische Membran) [31]. Die im Rahmen von diagnostischen Operationen oder Revisionseingriffen gewonnenen Gewebeproben können anhand von histopathologischen Auffälligkeiten untersucht und eingeteilt werden. Die Einteilung erfolgt nach Krenn et al. in vier unterschiedliche Membrantypen, die in *Tabelle 1* auf Seite 14 aufgeführt sind [32-34]. In der Literatur wird für die Einteilung eine Reproduzierbarkeit zwischen unterschiedlichen Pathologen von 85% angegeben [33].

1. Einleitung

Tabelle 1 - Einteilung der periprothetischen Membran nach Krenn et al. [32-34].

Periprothetische Membran vom:	Histologische Kriterien
Typ I / Abrieb-Typ	Histologisch imponiert ein mehrheitlich aus Makrophagen und multinukleären Riesenzellen bestehendes Infiltrat. Diese beiden Zellformen nehmen zusammen mehr als 20% der Fläche der Membran ein
Typ II / Infekt-Typ	Mindestens zwei neutrophile Granulozyten pro High-Power-Field (HPF) in mindestens 10 HPF
Typ III / Misch-Typ	In derselben Membran finden sich sowohl Areale, in denen eine abriebinduzierte Fremdkörperreaktion dominiert, als auch ein granulozytenreiches Granulationsgewebe, wobei beide Veränderungen etwa den selben Flächenanteil einnehmen.
Typ IV / Indifferenz-Typ	Im konventionellen hämatoxylin-eosin-Präparat und auch polarisationsoptisch lassen sich nur sehr wenige Fremdmaterialablagerungen erkennen. Es findet sich keine Fremdkörperreaktion, Riesenzellen und Makrophagen nehmen weniger als 20% der Schnittfläche ein

1.4.1.6 Mikrobiologie

Koagulase-negative und –positive Staphylokokken sind die häufigsten Erreger von PPI [35]. Sie besiedeln die implantierten Prothesenteile und sind zur Bildung eines Biofilms fähig [36]. Als solcher sind sie für antibiotische Therapien erschwert zugänglich und manifestieren sich klinisch als low-grade Infekt [37]. Es stehen mehrere mikrobiologische Nachweisverfahren zur Verfügung.

Werden die Prothesenteile entfernt, kann der Biofilm durch eine Behandlung im Ultraschall-Bad gelöst und anschließend mikrobiologisch untersucht werden. Dieses sogenannte Verfahren heißt Sonikation und weist eine Sensitivität von 78,5% und eine Spezifität von 98,8% auf [38].

1.4.2 Revisionseingriffe

Liegt der Verdacht einer PPI nahe, so muss diese in der Regel durch eine chirurgische Intervention therapiert werden. Dabei stehen die Sanierung der Infektion und der Erhalt der Gelenkfunktion im Vordergrund. Dazu müssen alle Fremdkörper im infizierten Bereich entfernt werden, die infizierten Gewebsanteile sorgfältig chirurgisch debridiert und die nekrotischen Knochenanteile radikal entfernt werden [5]

1.4.2.1 Weichteildebridement unter Verbleib der Prothese

Bei einer akuten Infektion geht man davon aus, dass sich noch kein reifer Biofilm um die einliegende Prothese gebildet hat. Die chirurgische Intervention besteht aus einem Weichteildebridement, dem Anlegen einer Saugdrainage und der Abschirmung des Patienten mit einer systemische Antibiotikatherapie [39].

1.4.2.2 Einzeitiger Endoprothesenwechsel (EPW)

Bei dem EPW wird in nur einem operativen Eingriff die einliegende Prothese gegen eine Neue ausgetauscht. Der Eingriff wird hauptsächlich bei aseptischer Lockerung der Prothese durchgeführt. Auch bei infizierten Prothesen kann so vorgegangen werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Hierfür muss (1) der Erreger vor OP-Beginn bekannt sein und (2) eine entsprechende Sensibilität für die lokale und systemische Antibiotikatherapie aufweisen. Zusätzlich muss gewährleistet sein, dass (3) das gesamte Gewebe und einliegendes Fremdmaterial radikal debridiert werden kann.

In der Literatur liegt die Erfolgsaussicht bei 83% und geht mit einer geringeren Belastung für Patient und Gesundheitssystem einher [40].

1.4.2.3 Zweizeitiger Prothesenwechsel (ZPW)

Bei einer infizierten Prothese, bzw. bei klinischem Hinweis ohne Keimnachweis in der Punktion, empfiehlt sich der ZPW [5].

Der Eingriff wird in der Literatur mit einem Behandlungserfolg zwischen 80 und 98% angeführt [41, 42]. Dabei wird in einem ersten Schritt die infizierte Prothese ausgebaut und durch einen mit Antibiotika beladenen Platzhalter aus Zement (Spacer) ersetzt. Dieser stabilisiert das betroffene Gelenk und gibt gleichzeitig lokal Antibiotika ab. Spacer können für den jeweiligen Defekt entweder individuell angepasst oder in konfektionierter Form eingesetzt werden. Er gleicht einen potentiellen Längenunterschied der Extremität aus, erlaubt eine Artikulation und dient als lokales, antibiotisches Reservoir [43].

Der Wiedereinbau der neuen Endoprothese richtet sich nach erfolgreicher Therapie der PPI und erfolgt frühestens nach einem kurzen oder langen Intervall von vier bis sechs Wochen.

1.4.2.4 Girdlestone-Situation

Bei der Girdlestone-Situation handelt es sich um eine Resektionsarthroplastik im Bereich des Hüftgelenks. Dies kann in Folge von infizierten und gelockerten Endoprothesen, bei infektbedingten Komplikationen und bei chronisch-infizierten Eintrittspforten indiziert sein [5].

1.4.2.5 Amputation

Präsentiert sich ein ausgedehnter Weichteil- und/oder Knochendefekt bzw. besteht eine hohe Gefahr einer infektbedingten systemischen Komplikation, so kann die Amputation der betroffenen Extremität notwendig werden. Häufige Revisionen der einliegenden TEP sind ein Risikofaktor, aber auch schwere periphere Durchblutungsstörungen [44, 45].

1.4.3 Klassifikation

Prinzipiell ist zu sagen, dass es den klinisch tätigen Arzt auch heute noch vor eine große Herausforderung stellt, eine PPI präoperativ mit hoher Sicherheit zu diagnostizieren. Ursächlich hierfür ist ein fehlender internationaler Goldstandard, der eine PPI hinreichend beschreibt. In den letzten Jahren wurde deshalb versucht einen solchen Goldstandard für die Diagnose einer PPI zu etablieren [46, 47]. Im Jahr 2011 wurde die Klassifikation der Muskuloskeletal Infection Society (MSIS) verabschiedet [48]. Die klinische Einteilung erfolgt anhand von Major- und/oder Minor-Kriterien, anhand derer eine PPI hinreichend beschrieben werden soll. Die auf Expertenmeinung basierende Einteilung ist in *Tabelle 2* aufgeführt.

Tabelle 2 - Klassifikation der periprothetischen Infektion der Musculoskeletal Infection Society nach Parvizi et al. 2011 [48]

Kriterien	Beschreibung
1	Bestehende, mit der Prothese kommunizierende Fistel
2	Keimnachweis in zwei separaten Gewebe- oder Punktatproben aus dem infizierten, prothetisch versorgten Gelenk
3	Vier der folgenden sechs Kriterien <ol style="list-style-type: none">1. Erhöhte BSG (≥ 30 mm/h) und CRP (≥ 10 mg/L) im Blut2. Erhöhte Leukozytenzahl (≥ 3.000 Zellen/μl) im Gelenkspunktat3. Erhöhter Anteil an neutrophilen Granulozyten ($\geq 65\%$) im Gelenkspunktat4. Pus im betroffenen Gelenk5. Keimnachweis aus 1 Gewebe- oder Punktatprobe6. Nachweis von ≥ 5 neutrophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld in 5 Gesichtsfeldern bei der histologischen Begutachtung unter 400x Vergrößerung

Eine PPI gilt als gesichert, wenn ein Major-Kriterium 1) / 2), oder 4 von insgesamt 6 Minor-Kriterien 3) erfüllt wird

1. Einleitung

Bereits 3 Jahre später erfolgte eine Modifikation dieser Klassifikation durch eine aus Experten bestehenden International Consensus Group (ICG). Es wurden neuere Untersuchungsmethoden wie der Leukozyten-Esterase Test ergänzt [49]. Eine PPI wird nun anhand der in Tabelle 3 aufgeführten Kriterien definiert [50].

Tabelle 3 - Definition der periprothetischen Infektion gemäß der International Consensus Group nach Parvizi et al. 2014 [50]

Kriterien	Beschreibung
1	Bestehende, mit der Prothese kommunizierende Fistel
2	Zwei positive Gewebeabstriche mit phenotypisch identischem Keim
3	Drei der folgenden fünf Kriterien <ol style="list-style-type: none">1. Erhöhte CRP-Werte (≥ 10 mg/L im Serum oder erhöhte BSG (≥ 30 mm/h)2. Vermehrt Leukozyten ($\geq 3.000/\mu\text{l}$) im Gelenkspunktat oder positiver Leukozyten-Esterase Test3. Erhöhter Anteil der neutrophilen Granulozyten im Gelenkspunktat ($\geq 80\%$)4. Nachweis von ≥ 5 neutrophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld in 5 Gesichtsfeldern bei der histologischen Begutachtung unter 400x Vergrößerung5. Ein positiver mikrobiologischer Keimnachweis

Eine PPI gilt als gesichert, wenn ein Major-Kriterium 1) / 2), oder 3 der insgesamt 5 Minor-Kriterien 3) erfüllt werden kann.

1.4.4 Biomarker - Alpha Defensin (AD)

Um PPI präoperativ schneller nachzuweisen, werden derzeit verschiedene Signal- und Botenstoffe der lokal in der Synovia stattfindenden Immunantwort, sogenannte Biomarker, untersucht und deren mögliche diagnostische Bedeutung geklärt [51].

Ein vielversprechender Biomarker scheint das Peptid Alpha-Defensin 1 (AD) zu sein. Es befindet sich in der Gelenkflüssigkeit und gehört zur Gruppe der Defensine. Diese endogenen Peptide werden bei Pathogenkontakt von neutrophilen Granulozyten gebildet [52, 53]. Nach dessen Bildung interagiert AD mit der

Zellwand des Pathogens und führt zu dessen Lyse [54]. In der Literatur wird es mit einer Sensitivität von 97-100% und einer Spezifität von 95-100% angegeben und wird weder von chronisch inflammatorischen Systemerkrankungen noch von Antibiotikatherapien beeinflusst [55, 56].

Trotz dieser vielversprechenden Angaben werden die Ergebnisse in endoprothetischen Fachkreisen aufgrund enger Kooperation der Studienführenden mit der Industrie als abhängig gewertet.

1.4.5 BG-Kriterien

In der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen (BGU) wird AD, aufgrund der momentanen Datenlage bezüglich Sensitivität und Spezifität, standardmäßig bei der Gelenkpunktion mitbestimmt. Insbesondere bei fehlendem Keimnachweis wird die Konstellation aus AD und den Ergebnissen der zytologischen Analyse der Synovialflüssigkeit dazu genutzt, die Wahrscheinlichkeit einer PPI abzuschätzen. Die einliegende Endoprothese gilt als infiziert, wenn die in Tabelle 4 aufgeführten Cut-off Werte erfüllt sind.

Tabelle 4: BG-Consens zur präoperativen Definition einer periprothetischen Infektion

Kriterium*	Beschreibung und Cut-off
1	AD > 1
2	Leukozytenzahl in Gelenkflüssigkeit > 3.000/ μ l
3	Anteil an neutrophilen Granulozyten im Gelenkpunktat > 65%

* Eine PPI gilt als gesichert, wenn alle drei Kriterien erfüllt sind.

1.5 Fragestellung

Die meisten Ergebnisse bezüglich AD entstammen aus Studien, die in der Fachwelt als abhängig gewertet werden. In eben jenen Studien zeigte sich für AD eine, im Vergleich zu anderen Untersuchungen, vielversprechende Sensitivität und Spezifität von 95-100% [54-58].

Primäres Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, diese Ergebnisse in einer unabhängigen klinischen Studie zu überprüfen. Mit der Einführung der MSIS- bzw. ICG-Kriterien gibt es erstmalig eine international gebräuchliche Definition der PPI. Dieser Umstand erlaubt es Ergebnisse wissenschaftlich miteinander zu vergleichen. Es finden sich sowohl Studien, die sich nur anhand der MSIS-Kriterien ausrichten, als auch Studien, die den Kriterien der ICG folgen. In unserer Studie wurde die PPI sowohl anhand der MSIS-, als auch anhand der ICG-Kriterien definiert. Dadurch lassen sich die Ergebnisse unserer Studie auch mit den bereits durchgeführten Studien bezüglich AD besser vergleichen.

Gleichzeitig bietet das Studiendesign die Gelegenheit die beiden Klassifikationen miteinander zu vergleichen. Somit kann ermittelt werden, inwiefern die neuen ICG-Kriterien die ursprünglichen MSIS-Kriterien verbessern.

Ein zusätzliches Ziel dieser Arbeit ist die Anwendbarkeit der BG-Kriterien im klinischen Alltag zu klären. Besonderes Interesse gilt der Frage, ob dadurch eine PPI schon frühzeitig durch die Gelenkpunktion aufgedeckt werden könnte.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv in der Sektion Endoprothetik der BGU, Schnarrenbergstraße 95 in 72076 Tübingen. Ein positives Votum der Ethikkommission unter der Leitung von Prof. Dr. med. Luft (Projektnummer: 384/2016BO2) lag zu Beginn der Studie vor.

Das Patientenkollektiv umfasst die vielfältigen Komplikationen des endoprothetisch versorgten Gelenks. Es wurden alle Patienten in die Studie aufgenommen, die aufgrund einer möglichen Revision der einliegenden Endoprothese eine Punktion des betroffenen Gelenks erhielten. Neben der häufig auszuschließenden PPI, erfolgte auch bei periprothetischen- (PPF) und periimplantären- (PIF) Frakturen ein Infektausschluss vor Durchführung einer Revisionsoperation.

Der zu untersuchende Zeitraum erstreckt sich von März 2015 bis Juni 2016. Durch die Studie wurde eine Vielzahl von Punktionsergebnissen nachbearbeitet. Letztendlich waren für die Fragestellung dieser Arbeit vor allem Patienten mit dokumentiertem AD und ausreichenden prä- und/oder intraoperativ gewonnenen mikrobiologischen, histopathologischen und laborchemischen Ergebnissen relevant. Begleiterkrankungen, –medikationen und bereits eingeleitete Antibiotikatherapien wurden in der Studie ebenfalls erfasst und stellten kein Ausschlusskriterium dar. Einziges Ausschlusskriterium war eine unzureichende Datelage, die eine Klassifikation durch MSIS- und ICG-Kriterien nicht ermöglichte.

2.2 Sprechstunde

Die Sektion Endoprothetik der BGU ist seit Ende 2014 ein zertifiziertes Endoprothetik-Zentrum der Maximalversorgung. Die wöchentlich stattfindende Sprechstunde wird von 2500 - 3000 Patienten pro Jahr aufgesucht. Ein großer Patiententeil wird aus umliegenden Krankenhäusern aufgrund von problematischen Verläufen hierhin verwiesen. Jeder Patient wird anhand seiner Anamnese, klinischen Symptomen und der radiologischen Bildgebung evaluiert und ggfs. einer Gelenkpunktion zugeführt. Die Punktion erfolgt im Rahmen einer ebenfalls wöchentlich stattfindenden Punktionssprechstunde im ambulanten Operationssaal unter sterilen Kautelen. Eine eventuell laufende Antibiose wird – sofern möglich – vor Punktion für 14 Tage pausiert. Jede Punktion wird von einem Oberarzt durchgeführt.

Die Sprechstunde dient auch dazu, patientenspezifische Informationen über mögliche Vorerkrankungen, Immunsuppression, chronische Infektionen, Dauermedikation und Allergien zu erlangen. Diese Informationen sind wichtig, um das perioperative Risiko zu bestimmen und mögliche Komplikationen frühzeitig abzuschätzen. Alle erhobenen demographischen Daten sind in *Tabelle 5* zusammengefasst.

Tabelle 5 - Demographische Daten, die unsere Studie anamnestisch abgefragt hatte und dokumentiert wurden

Patientendaten	Begleiterkrankungen	Dauermedikation	Betroffenes Gelenk
Alter	Diabetes	Antidiabetika	Lokalisation
Geschlecht	Rheuma	Immunsup- premierende Me- dikamente	Voroperationen
BMI	KHK, Herzinsuffizienz	Blutverdünnende Medikamente	Grund der Primär- implantation
Raucherstatus	Gicht		Metallallergie
	Leberzirrhose		

2.3 Laborchemie

Vor der Gelenkpunktion wird dem Patienten Blut abgenommen und zur laborchemischen Analyse an das Zentrallabor der Universitätsklinik Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3 in 72076 Tübingen geschickt.

2.3.1 C-reaktives-Protein (CRP)

Das CRP ist ein akut-Phase Protein und weist relativ unspezifisch auf bestehende Entzündungen im Körper hin.

Für den Nachweis einer PPI wird in der Literatur ein CRP-Wert von 10 mg/l mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 74% angegeben [59]. Ein festgelegter Grenzwert ist derzeit nicht definiert und variiert je nach Literaturquelle [60, 61]. Die von uns verwendeten Grenzwerte entsprechen den angegebenen Werten der MSIS und ICG von ≥ 10 mg/L.

2.3.2 Leukozyten

Auch eine vorliegende Leukozytose kann auf einen Entzündungsprozess im Körper hindeuten. Die Leukozytenzahl ist derzeit kein Bestandteil der Klassifikationskriterien nach MSIS und ICG. Sie wurde jedoch standardmäßig bei der Laboruntersuchung durchgeführt und diente den behandelnden Ärzten ebenfalls bei der Evaluierung des Patienten.

2.3.3 Blut-Senk-Geschwindigkeit (BSG)

Die Bestimmung der BSG wurde in der BGU aufgrund der schlechten Spezifität von 68-87% nicht mehr standardmäßig durchgeführt [59, 62-65].

2.3.4 Gerinnung

Die International-Normalised-Ratio (INR), der Quick und die Thrombozytenzahl wurden ebenfalls laborchemisch bestimmt. Diese Gerinnungsparameter dienen dazu, das Blutungsrisiko des Patienten zu evaluieren. Während kleinere chirurgische Eingriffe auch unter Einnahme von Gerinnungshemmern erfolgen können, muss bei größeren Eingriffen die Medikation abgesetzt oder umgestellt werden [66].

2.4 Gelenkpunktion

Elektive Punktionen erfolgten im Zuge der wöchentlich stattfindenden Punktionssprechstunde bzw. bei akuter Indikation auch außerhalb der Sprechzeiten. Der Eingriff wurde nach einem hausinternen standardisierten Vorgehen (Standard Operating Procedure / SOP) unter sterilen Kautelen durchgeführt. Zuerst erfolgte die chirurgische Desinfektion der Punktionsstelle mit Octenisept® (Schülke & Mayr GmbH). Nach sterilem Abdecken wurde eine Stichinzision mit Skalpell entsprechend der gängigen Empfehlungen durchgeführt. Ziel ist dabei die Vermeidung der Entstehung eines Stanzkanals, wodurch eine Kontamination mit Bakterien der Hautflora verhindert werden sollte [67]. Während bei einer Kniegelenkpunktion die Einstichstelle durch Palpation gefunden werden konnte, erfolgte die Punktion des Hüftgelenks standardmäßig mit Hilfe eines Bildwandlers. Das Vorgehen ist adaptiert an die derzeit gängige Expertenmeinung [67].

In Abhängigkeit der gewonnenen Menge an Synovialflüssigkeit wurden die in *Tabelle 6* auf Seite 25 aufgezählten Untersuchungen durchgeführt.

2. Material und Methoden

Tabelle 6 - Standard Operating Procedure (SOP) der BGU zur Durchführung der Hüft- und Kniegelenkpunktion bei einliegender Prothese

Punktionsvolumen	Erhobene Daten
< 2 ml	<ul style="list-style-type: none">- Biomarker (AD)- Mikrobiologische Untersuchung des abzentrifugierten Zellpellets (Abstrich/Langzeitbebrütung)
< 5 ml	<ul style="list-style-type: none">- Biomarker (AD)- Zytologische Analyse (Leukozytenzahl und neutrophile Granulozyten)- Mikrobiologische Untersuchung (Abstrich/Langzeitbebrütung)
> 15-20 ml	<ul style="list-style-type: none">- Biomarker (AD)- Zytologische Analyse (Leukozytenzahl und neutrophile Granulozyten)- Mikrobiologische Untersuchung (aerobe u. anaerobe Blutkulturflaschen / Abstrich / Langzeitbebrütung)

2.4.1 Alpha Defensin (AD)

Für die Bestimmung der AD-Konzentration reichte bereits 1ml Gelenkflüssigkeit aus. Die aspirierte Gelenkflüssigkeit wurde für 10min bei 1000-facher Erdschleunigung zentrifugiert. Der so entstandene zellfreie Überstand konnte anschließend in ein neues Probenröhrchen überführt werden und ist bei 4°C in einem transportstabilen Zustand. Die so behandelten Proben wurden in der Punktionsprechstunde gesammelt, mittels DHL-Express über Nacht verschickt und am Folgetag durch das Labor Dr. Fenner und Kollegen, Bergstraße 14 in 20095 Hamburg, untersucht.

Der Nachweis des Proteins erfolgte auf Basis eines Enzyme-Linkend-Immunosorben-Assay (EILSA). Dabei wird die AD-Konzentration in der Synovialflüssigkeit quantitativ bestimmt. Die von dem Labor angegebenen Referenzbereiche sind in *Tabelle 7* auf Seite 26 aufgeführt.

2. Material und Methoden

Tabelle 7 - Cut-off Werte von Alpha Defensin

Referenzbereich	Kritischer Befund
$\leq 0,99$	aseptisch
≥ 1	infiziert

2.4.2 Mikrobiologie

Für die mikrobiologische Untersuchung wurde ein Abstrich von der aspirierten Gelenkflüssigkeit gewonnen und zur Inokulation an das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Tübingen, Elfriede-Aulhorn Straße 7 in 72076 Tübingen, geschickt. Bei ausreichendem Flüssigkeitsvolumen in der Gelenkpunktion erfolgte außerdem eine weitere Untersuchung in der direkten Beimpfung der Synovialflüssigkeit in aeroben/anaeroben Blutkulturen. Hierfür wurden jeweils acht bis zehn Milliliter der Gelenkflüssigkeit in die entsprechenden Blutkulturflaschen unter sterilen Kautelen gespritzt und im Labor bebrütet. Aufgrund der relativ großen notwendigen Flüssigkeitsmenge, wurden seit kurzem auch Blutkulturflaschen aus der Pädiatrie eingesetzt, da hier auch mit 0,5ml eine Bebrütung erfolgen kann [68]. Wie in der Literatur empfohlen, wurden die Proben für einen verlängerten Zeitraum von 14 Tagen inkubiert [69, 70].

2.4.3 Zellzahl, Anteil neutrophiler Granulozyten

Für die zytologische Analyse der Gelenkflüssigkeit wurden zwei Milliliter in ein mit Ethylendiaminetetoneacid (EDTA) versetztes Röhrchen aliquotiert und zur laborchemischen Untersuchung an das Zentrallabor des Universitätsklinikums Tübingen, Hoppe-Seyler-Straße 3 in 72076 Tübingen, versendet. Die zytologische Analyse der Probe erfolgte dann mittels Durchfluss-Zytometrie. Dabei wurde neben der Leukozytenzahl und dem prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten (ANG) auch die Erythrozytenzahl in der Gelenkflüssigkeit bestimmt.

2. Material und Methoden

Unsere Studie folgte bei der Interpretation der gewonnenen Werte den Cut-off Werten der MSIS- und ICG-Kriterien, die in *Tabelle 8* zusammengefasst sind.

Tabelle 8 - Cut-off Werte der zytologischen Analyse der Synovialflüssigkeit entsprechend der Minor-Kriterien von MSIS und ICG zur Klassifikation einer periprotetischen Infektion [48, 50]

	ICG		MSIS
	akut	chronisch	
Leukozytenzahl in Zellen in /μl	> 10.000	> 3.000	> 3.000
Anteil an neutrophilen Granulozyten in %	> 90	> 80	> 65

2.5 Diagnosestellung PPI

Die PPI wird in der Literatur immer wieder nach unterschiedlichen Kriterien definiert. Um einen Vergleich mit bereits durchgeführten Studien zu gewährleisten, folgte die Definition der PPI in dieser Arbeit den derzeit vorherrschenden Expertenmeinungen. In der einschlägigen Literatur dominieren derzeit die Klassifikationen anhand der MSIS, sowie die der ICG.

2.5.1 Musculoskeletal Infection Society (MSIS)

Die Klassifikation basiert auf Expertenmeinung und wurde durch Parvizi et al. formuliert und durch die Musculoskeletal Infection Society verabschiedet [48]. Die für diese Einteilung erforderlichen Bedingungen wurden in *Tabelle 2* auf Seite 17 bereits aufgeführt. Ein Gelenk gilt als infiziert, sobald einer von zwei Major-Kriterien erfüllt ist, oder vier von sechs Minor-Kriterien.

2.5.2 International Consensus Group (ICG)

Die zweite Klassifikation basiert ebenfalls auf Expertenmeinungen und wurde im Zuge eines internationalen Expertentreffens in Philadelphia verabschiedet [50]. Es berücksichtigt die Meinung von knapp 400 endoprothetisch tätigen Ärzten. Auch hier wurde zwischen den in *Tabelle 3* auf Seite 18 aufgeführten Major- und Minor-Kriterien unterschieden. Wesentliche Unterscheidungsmerkmale zur MSIS-Klassifikation ist zum einen ein erhöhter Grenzwerte für den Anteil an neutrophilen Granulozyten im Punktat und zum anderen die Berücksichtigung des Leukozyten-Esterase Tests. Auch gilt nun nur noch der Nachweis von zwei phänotypisch identischen Erregern als Major-Kriterium. Außerdem wurden die Minor-Kriterien modifiziert und es müssen nur noch drei von insgesamt fünf Minor-Kriterien erfüllt werden.

2.6 Intraoperative Parameter

Nach der intraoperativen Gelenkeröffnung wurden zusätzliche Untersuchungen angestellt, um die Ursache für die Gelenkbeschwerden weiter zu differenzieren, bzw. die diagnostische Sicherheit insgesamt zu erhöhen. Hierzu zählen der makroskopische Befund bei Gelenkeröffnung, die mikrobiologische und histopathologische Untersuchung von Gewebeproben, die Aufbereitung von explantierten Prothesenteilen (Endoprothese, Spacer, Osteosynthesematerial) in der Sonikation, sowie die mikrobiologische Untersuchung der so entstandenen „Lavage“.

2.6.1 Makroskopie

In der BGU beschreibt der Operateur den intraoperativen Befund standardmäßig in seinem OP-Bericht. Für einen Infekt sprach beispielsweise, wenn sich intraoperativ beim Eröffnen des Gelenkraumes putrides Infiltrat entleerte. Bei Metallose und auch Abrieb entleerte sich häufig eine metallisch anmutende, zum Teil auch schwarze Flüssigkeit. Um die Objektivität der Studie zu wahren, wurden diese Angaben nicht dazu verwendet eine PPI zu definieren.

2.6.2 Mikrobiologie

Sobald das Gelenk intraoperativ eröffnet war, wurden die Abstriche und Gewebeproben für die mikrobiologische Untersuchung entnommen. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität steigt mit der Menge der gewonnenen Abstriche, sodass mindestens drei Abstriche von standardisierten Lokalisationen angefertigt wurden [71]. Die Entnahmestellen waren stets an einer von der Prothese erfassten proximalen, zentralen und distalen Stelle. *Tabelle 9* zeigt die in der BGU standardisierten Lokalisationen für Probenentnahmen.

Tabelle 9 - Entnahmestellen für mikrobiologische Untersuchungen

	Hüfte	Knie
proximal	Acetabulum	Distales Femur
zentral	Synovia der Gelenkkapsel	Synovia der Gelenkkapsel
distal	Proximales Femur	Proximale Tibia

2.6.2.1 Sonikation

Die Sonikation stellt eine weitere, neu etablierte mikrobiologische Untersuchungsmethode dar. Sie ermöglicht die Untersuchung des sich um die Prothese gebildeten Biofilms. Die explantierte Prothese wurde dazu im Operationssaal in eine sterile Transportbox gelegt, mit Ringer-Lösung bedeckt und der um die Prothese befindliche Biofilm mit Hilfe von Ultraschallwellen gelöst. Die so losgelösten Keime befinden sich anschließend im Ultraschallbad und können mikrobiologisch untersucht werden [38, 72]. In unserer Studie erfolgte dies in aeroben/anaeroben Blutkulturflaschen, entsprechend der SOP septischer Prothesenwechsel für eine Inkubationszeit von 14 Tagen.

2.6.3 Histopathologie

Entnommene Gewebeproben wurden an das Pathologische Institut der Universität Tübingen, Liebermeisterstraße 8 in 72076 Tübingen, geschickt. Im Zuge der Protheseneinheilung bildet sich in der ehemaligen Gelenkhöhle die bereits erwähnte Neosynovia und an der Grenzfläche zwischen Knochen und Prothesen entsteht eine dünne, periprothetische Membran [73]; bildlich dargestellt in *Abbildung 1*. Diese Strukturen können im Rahmen der histopathologischen Untersuchung in die von Krenn et al. beschriebenen Typen eingeteilt werden [34]. Wie bereits in der Einleitung erwähnt, unterscheidet man hierbei einen Abrieb-, Infekt-, Misch- oder Indifferenz-Typ (siehe *Tabelle 1* auf Seite 14).

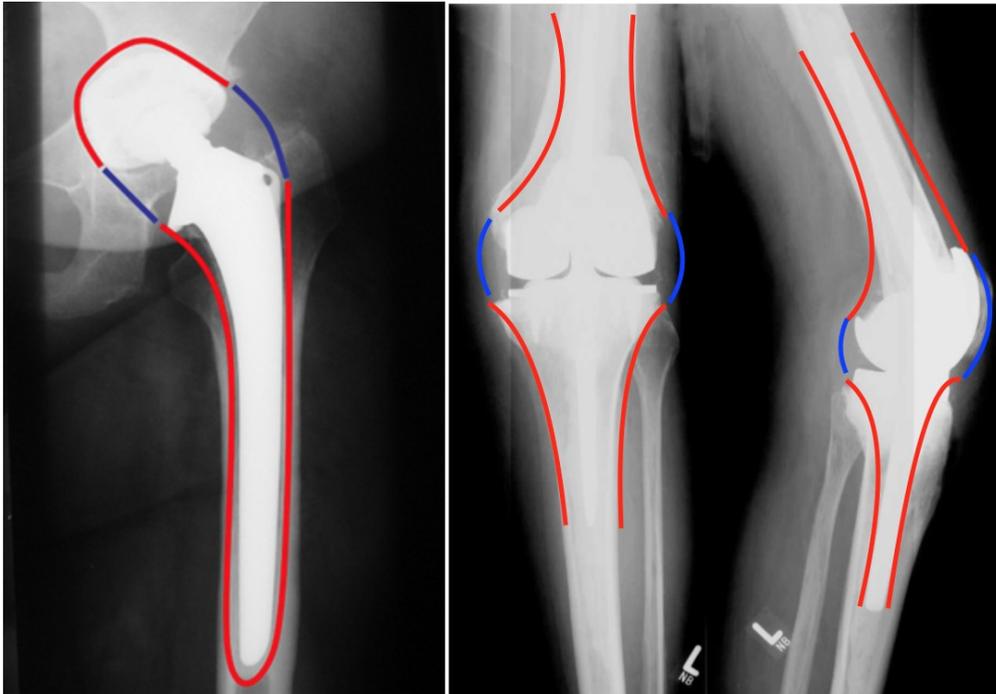


Abbildung 1 - HTP und KTP im konventionellen Röntgen: schematische Darstellung der periprothetischen Membran (rot) als direkte Umfassung der Prothese und der Neosynovialis (blau) als Begrenzung des neuen Gelenkraums [34].

2.7 Antibiotikatherapie

Die Antibiotikaeinnahme zum Zeitpunkt der Punktion kann einen präoperativen Keimnachweis verhindern und eine PPI verschleiern [38]. Wenn möglich wurde daher eine bereits laufende Antibiotikatherapie zwei Wochen vor dem geplanten Punktionstermin abgesetzt.

Um das Risiko für den Patienten so gering wie möglich zu halten, erfolgte bereits intraoperativ, nachdem die mikrobiologischen Abstriche und histopathologischen Proben entnommen wurden, die erste intravenöse Antibiotika-Dosis. Konnte bereits in der vorab durchgeführten Punktion ein Keim nachgewiesen werden, so wurde das Antibiotikum antibiogrammgerecht gewählt. Wurde zum Zeitpunkt der Operation kein Keim nachgewiesen, erfolgte eine kalkulierte, evidenzbasierte Breitband-Antibiose mit Cefazolin 3x2000mg/d und Rifampicin 1x600mg/d intravenös (i.v.) [46]. Bei Verträglichkeit und keinem intraoperativen Keimnachweis wurde die Antibiose am dritten bis sechsten Tag postoperativ auf eine orale Gabe umgestellt und für insgesamt 14 Tag fortgeführt.

2.8 Therapieverfahren

In Abhängigkeit der Diagnose, den für das perioperative Risiko relevanten Begleiterkrankungen und dem Patientenwunsch wurde eine der Diagnose entsprechende Behandlung eingeleitet. Folgende Therapien wurden durchgeführt.

2.8.1. Konservative Therapie

Im Mittelpunkt der konservativen Therapie steht das Zusammenwirken von Physiotherapie und bedarfsgerechter Schmerzmedikation. Ein entsprechendes Vorgehen wurde gewählt, wenn von Patientenseite ein operativer Eingriff abgelehnt wurde, das perioperative Risiko zu hoch, ein PPI ausgeschlossen werden konnte oder eine andere Ursache für die angegebenen Beschwerden bestand. Auch gelenkunabhängige Risikofaktoren wurden evaluiert, sodass bei hohem Narkoserisiko oder sonstigen Begleiterkrankungen diese zuerst therapiert wurden.

2.8.2. Lokales Débridement

Lediglich bei akuten Infektionen (< vier Wochen nach Implantation der Prothese) wurde im Einzelfall ein ausgiebiges Spülen und Debridement ohne direkten Implantatwechsel in Erwägung gezogen.

2.8.3 Einzeitiger Prothesenwechsel (EPW)

Lag den Beschwerden eine aseptische Lockerung der einliegenden Prothese zu Grunde, oder ein Materialversagen, so bestand der operative Eingriff in einem EPW der einliegenden Prothese. Die beschwerdehafte Prothese wurde entfernt und entsprechend der jeweiligen Situation mit einem geeigneten Prothesen-Typ erneut versorgt.

2.8.4 Zweizeitiger Prothesenwechsel (ZPW)

Sprach die präoperativ durchgeführte Diagnostik für eine PPI bzw. war der Verdacht einer Infektion naheliegender, wurde ein ZPW durchgeführt.

In der ersten Operation kam es zum Ausbau der einliegenden Prothese. Das infizierte Gewebe wurde gründlich debridiert und ein Spacer in den Gelenkdefekt implantiert. Der Spacer besteht aus einem mit einem Antibiotikum beladenen Zement. In der BGU ist der Zement standardmäßig mit Gentamycin und Vancomycin versetzt, sofern keine bekannten Keimresistenzen vorlagen. Durch entsprechendes individuelles Anpassen, oder der Verwendung von konfektionierten Spacern im Hüftbereich, kann der Spacer in den Gelenkdefekt eingebracht werden. Er gleicht einen potentiellen Längenunterschied der Extremität aus, erlaubt eine Artikulation und dient als lokales, antibiotisches Reservoir.

Im Verlauf von sechs bis acht Wochen wurde das operierte Gelenk erneut punktiert und bei unauffälligen Ergebnissen der Wiedereinbau der Prothese geplant.

In der zweiten Operation wurde der Spacer wieder entfernt und alle mikrobiologischen sowie histopathologischen Proben, wie unter Gliederungspunkt „2.6 intraoperative Parameter“ beschrieben, entnommen. Wurden bei dem zuvor

durchgeführten Prothesenausbau Keime nachgewiesen, so richtete sich die anschließende antibiotische Therapie nach deren Antibiogramm. Bei fehlendem Keimnachweis wurde für die postoperative Antibiotikaprophylaxe ebenso Cephazolin und Rifampicin angesetzt.

2.8.5 Amputation

In seltenen Fällen war der Substanzverlust des betroffenen Gelenks so stark, oder die Infektion nicht zu sanieren, sodass ein endoprothetischer Ersatz des Gelenkes nicht mehr durchzuführen war. Hier wurde nach Probenentnahme eine situationsgerechte Amputation der Extremität durchgeführt.

2.9 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die für die Studie auszuwertenden Patientendaten wurden retrospektiv erhoben. Hierfür wurden alle im Krankenhausinformationssystem dokumentierten Daten zusammengetragen. Durch Anonymisierung und sicherer Verwahrung der Dokumente wurde die Sicherheit der Patientendaten gewährleistet.

Um eine stringente Datenerfassung zu ermöglichen, wurde mit OpenClinica (OpenClinica Community, Version: 3.3) eine Matrix zur Datenverwaltung programmiert. Die so erstellte Matrix ermöglichte eine nachvollziehbare und einheitliche Auswertung. Sie enthält alle relevanten Angaben und Ergebnisse der Punktionen bzw. Operationen.

Außerdem wurden alle relevanten demographischen Informationen eines Patienten - wie bereits angegeben - ausgewertet und dokumentiert.

OpenClinica generierte eine alle Daten einschließende Excel-Tabelle. Die deskriptiv-statistische Auswertung erfolgte dann mit Hilfe von Microsoft Excel 2010® und dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 24. Die Funktionen Mittelwert (m), Median (M), Minimum (min), Maximum (max) sowie die Standardabweichung (SD) wurden zur statistischen Auswertung herangezogen. Die Patientenzahl ließ uns von einer Normalverteilung ausgehen.

2. Material und Methoden

Zur statistischen Beurteilung von AD wurde neben der Sensitivität und Spezifität auch der positiv-prädiktive und negativ-prädiktive Wert bestimmt. Zusätzlich wurde für jeden Wert auch das jeweilige 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) angegeben.

Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen wurden durch die Bestimmung des Spearman- oder Pearson-Korrelationskoeffizienten (r) angegeben.

Eine statistische Signifikanz zeigte sich bei einem p -Wert $\leq 0,05$ und wurde durch den Unabhängigen t -Test oder Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

Unsere Studie umfasste insgesamt 355 Gelenkpunktionen, die im Zeitraum von März 2015 bis Juni 2016 in der BGU durchgeführt wurden. Diese Gruppe bezeichnen wir als unsere Stammgruppe (SG).

3.1.1. Alter und Geschlecht

Das Durchschnittsalter der Stammgruppe (n=355) betrug $67,5 \pm 11,8$ Jahre. Der Median lag bei 69 Jahren und die Altersspanne zwischen 29-93 Jahren. Die Stammgruppe zeigt eine ausgeglichene Geschlechterverteilung von 50,1% (178/355) weiblichen und 49,9% (177/355) männlichen Teilnehmern, wie Abbildung 2 veranschaulicht.

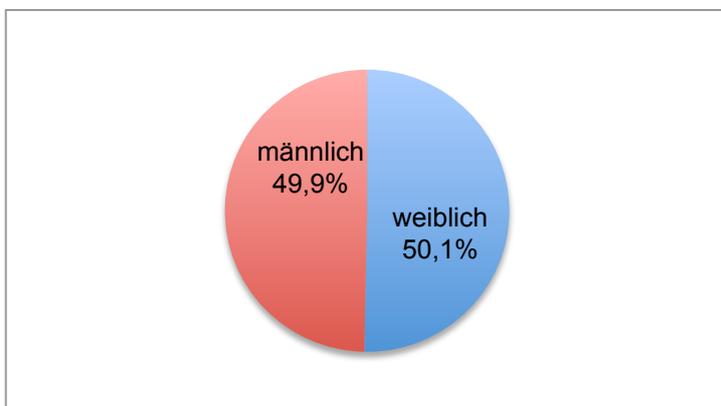


Abbildung 2 - Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n=318)

3.1.2. Begleiterkrankungen

Insgesamt konnte bei 42,8% der Patienten (152/355) systemische Begleiterkrankungen festgestellt werden, die in *Abbildung 3* auf Seite 36 angeführt sind. So hatten 18% der Studienteilnehmer (64/355) eine bereits diagnostizierte Koronare-Herzerkrankung (KHK). Mit 15,2% (54/355) stellte der Diabetes Mellitus Typ I oder II (DM) die zweithäufigste Begleiterkrankung dar. Rheuma-

3. Ergebnisse

tische Erkrankungen kamen zu 5,1% vor (18/355) und eine Gichtarthropathie lag bei 3,4% des Gesamtkollektivs vor (12/355). Bei 1,4% der Patienten (4/355) war eine bekannte Leberzirrhose dokumentiert.

Im Zuge der Untersuchung wurde auch der Allergiestatus der Patienten auf Metalle anamnestisch erhoben. Die Prävalenz einer Metallallergie betrug in unserer Studie 6,3% (20/318). Mit 88,9% war Nickel die häufigste Ursache in dieser Subgruppe (18/20).

Anamnestisch gaben nur 13% der Patienten zum Zeitpunkt der Punktion einen regelmäßigen Nikotinkonsum an (41/318).

Der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) lag mit $29,7 \pm 5,8 \text{ kg/m}^2$ im Bereich einer Präadipositas. Der Median betrug $28,7 \text{ kg/m}^2$ und der geringste BMI lag bei $17,8 \text{ kg/m}^2$, der höchste bei $51,9 \text{ kg/m}^2$.

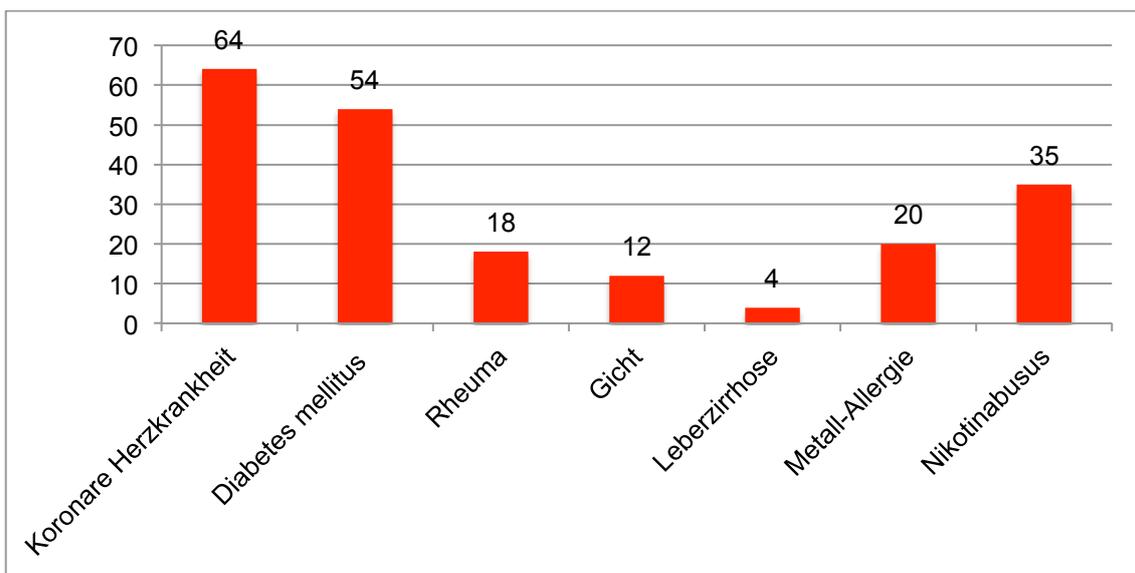


Abbildung 3 - Verteilung der dokumentierten Begleiterkrankungen innerhalb der Stammgruppe

3.1.3. Medikation

Die häufigsten, innerhalb des Patientenkollektivs, eingenommenen Medikamenten waren blutverdünnende Medikamente mit 31,5% (112/355); hierunter befand sich Acetylsalicylsäure (ASS), Phenoprocoumon (Marcumar) und sogenannte neue Antikoagulanzen (NOAKS). Bei 11 Patienten bestand eine Immunsuppression mit Methotrexat (MTX) oder Glukokortikoiden. Lediglich zwei Patienten (0,5%) waren zum Zeitpunkt der Punktion unter einer antibiotischen Therapie. *Abbildung 4* veranschaulicht diese Verteilung.

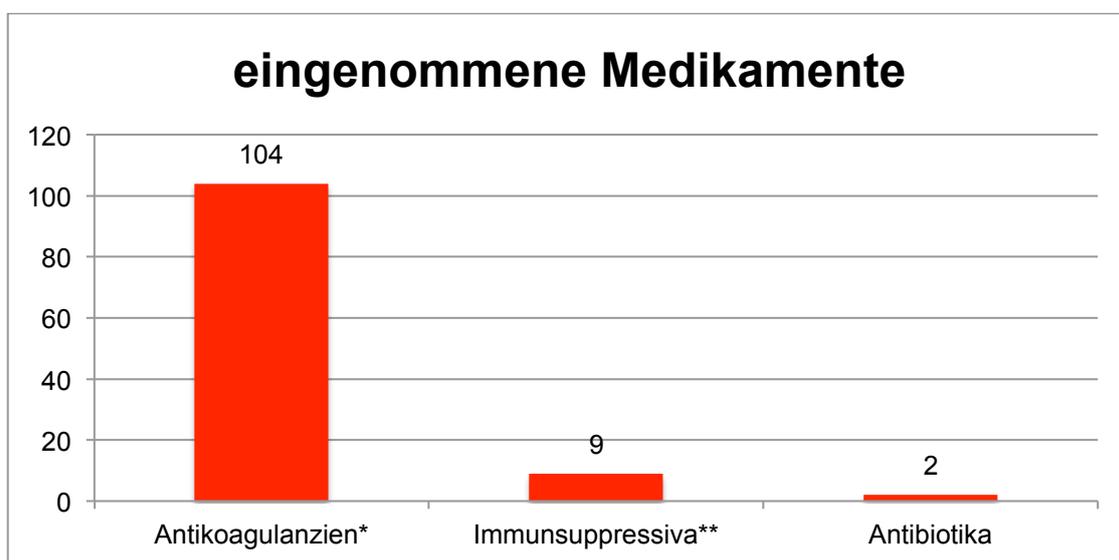


Abbildung 4 - Überblick über die Einnahme von Medikamenten innerhalb der Stammgruppe; *Antikoagulanzen: Acetylsalicylsäure (ASS), Phenoprocoumon (Marcumar) und neue Antikoagulanzen (NSAR); **Immunsuppressiva: Methotrexat, Kortison, Chemotherapeutika

3.1.4. Indikation des primären Gelenkersatzes (PGE)

Soweit anamnestisch dokumentiert, konnte bei 36,3% der Patienten (129/355) eine Aussage über die Ursache für den PGE getroffen werden. In 57,3% der Fälle (74/129) wurde eine posttraumatische Arthrose als Ursache genannt. Die degenerative, primäre Arthrose war mit 38% der zweithäufigste Grund (53/129) für den Gelenkersatz. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 5* veranschaulicht.

In 84% der Fälle (267/355) wurde das betroffene Gelenk bereits vor dem PGE einem chirurgischen Eingriff – Arthroskopie, Osteosynthese – unterzogen.

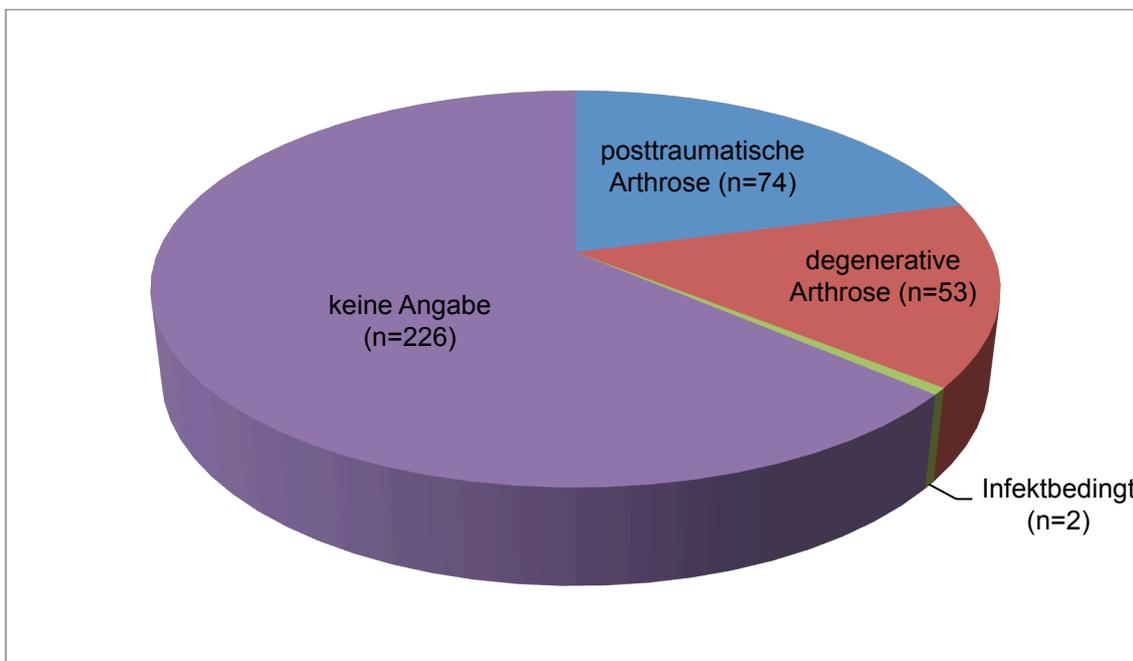


Abbildung 5 - Ursache für den primären Gelenkersatz

3.1.5. Durchgeführte Untersuchungen

Bei den angeführten Patienten der SG konnte durch eine präoperative Gelenkpunktion – oder intraoperativ vor Gelenkeröffnung – eine ausreichende Menge an Synovialflüssigkeit gewonnen und die AD-Konzentration quantitativ gemessen werden.

Es wurden in 54,9% der Fälle (195/355) das Knie- und in 44,2% der Fälle (157/355) das Hüftgelenk punktiert. Bei insgesamt zwei Patienten wurde ein infiziertes Schultergelenk punktiert. Zusätzlich befand sich auch eine Patientin in der SG, bei der die einliegende Sprunggelenksendoprothese punktiert wurde.

AD nahm dabei Werte zwischen 0 – 9,5 (Median = 0) an und lag durchschnittlich bei $0,77 \pm 1,77$.

Neben AD konnte zusätzlich in 58,2% der Fälle (185/318) die zytologische Zellzusammensetzung der Synovialflüssigkeit bestimmt werden.

Die so aspirierte Synovialflüssigkeit konnte außerdem in 89,6% der Fälle (318/355) mikrobiologisch untersucht werden. Dabei konnte bei 34,9% der Patienten (124/355) sowohl eine Blutkultur, als auch ein Abstrich angefertigt werden. Bei 49,3% der Fälle (175/355) konnte lediglich ein Abstrich angelegt werden und in 5,4% der Fälle (19/355) wurde ausschließlich eine Blutkultur angesetzt.

3.1.6. Eingriffe innerhalb der SG

Bei 69,9% der Fälle (248/355) folgte der Punktion eine chirurgische Revision des Gelenks, wohingegen sich in 30,1% der Fälle (107/355) gegen eine chirurgische Intervention entschieden wurde.

Entschied man sich für eine Revision, so zeigte sich folgende Verteilung der Eingriffe. In 36,6% der Fälle (130/355) wurde die einliegende Prothese in einem EPW ausgetauscht. Wie in *Abbildung 6* dargestellt, entschied man sich in 12,7% der Fälle für den Einbau eines Spacers (45/355), wohingegen bei 10,1% der Fälle (36/355) in einem zweiten Operationsschritt ein solcher Spacer aus-

3. Ergebnisse

und eine neue Gelenkendoprothese eingebaut wurde. Bei den restlichen 10,4% der Patienten (37/355) führte man folgende Eingriffe durch:

- Spacerwechsel (n=2)
- Amputation (n=3)
- Patellar-Rückflächenersatz (n=5)
- Totaler Femurersatz (n=2)
- Anlegen einer Girdlestone-Situation (n=1)
- Arthroskopischer Eingriff (n=3)
- Weitere chirurgische Eingriffe ohne Manipulation der Prothese (n=19)

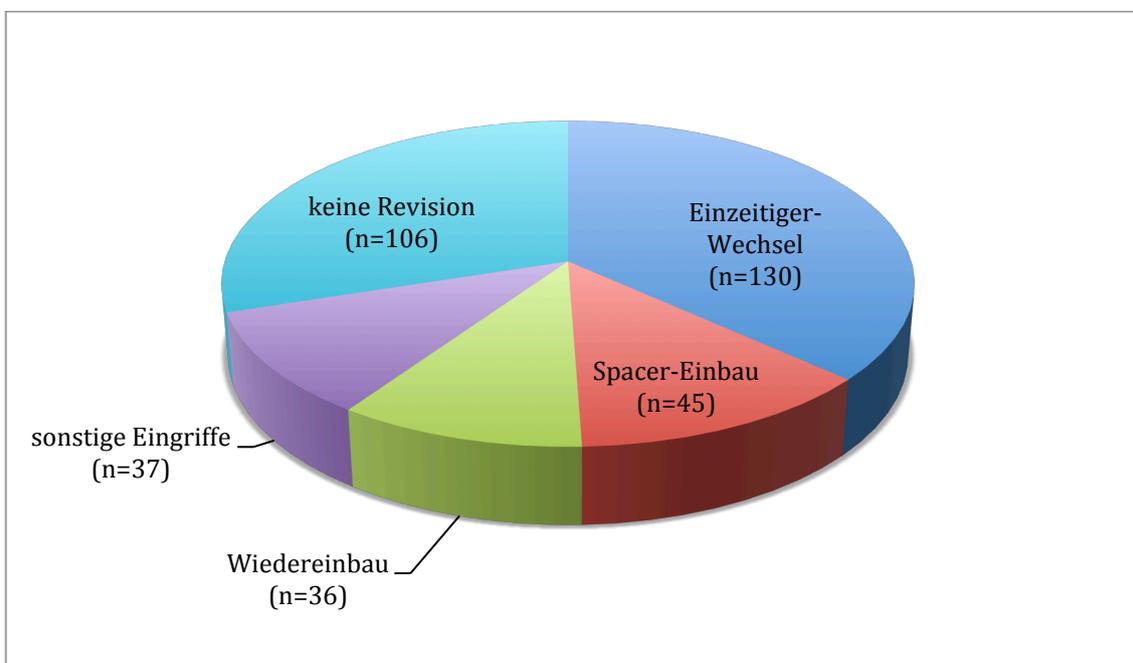


Abbildung 6 - Aufteilung des Patientenkollektivs nach erfolgter Revision (n=355)

Im Rahmen der chirurgischen Intervention konnten drei weitere Untersuchungen zum Nachweis einer PPI gewonnen werden. Hierbei konnte zum einen in 94% der Fälle (233/248) eine Gewebeprobe entnommen und zur mikrobiologischen Inokulation eingeschickt werden. Zusätzlich fand sich bei 80,2% der Revisionseingriffe (199/248) eine histopathologische Befundung. Davon waren

3. Ergebnisse

83,4% der Fälle (166/199) auch entsprechend der Beurteilungskriterien von Krenn et al. ausgewertet.

Die explantierten Prothesenteile wurden in 62,1% der Fälle (154/248) im Ultraschallbad behandelt und der so von der Prothese gelöste Biofilm mikrobiologisch als Blutkultur untersucht.

3.2 Klassifikationen der PPI

Die 355 Fälle wurden sowohl anhand der MSIS-, als auch ICG-Kriterien auf das Vorliegen einer PPI untersucht und anschließend statistisch ausgewertet.

3.2.1. MSIS

Unter den 355 Patienten konnten insgesamt 13,5% der Fälle anhand der MSIS-Kriterien als PPI klassifiziert werden (48/355).

In 54% der Fälle (26/48) basiert die Diagnose der PPI nur aufgrund des Vorhandenseins von mehreren Keimnachweisen (Major-Kriterium). Bei 40% der Patienten (19/48) waren sowohl ein Major-Kriterium, als auch mindestens vier Minor-Kriterien erfüllt. In lediglich 6% der Fälle (3/38) wurde die Diagnose einer PPI nur aufgrund von Minor-Kriterien gestellt.

3.2.1.1. Chirurgische Versorgung

Die 48 PPI nach MSIS wurden in 50% der Fälle mit einem Spacer als erstem Schritt eines ZPW versorgt (24/48).

In 33,3% der Fälle (17/48) wurde die einliegende Prothese in einem EPW gewechselt.

Bei einem Patienten wurde der einliegende Spacer gegen einen Neuen ausgetauscht.

Einem Patienten wurde der einliegende Spacer ausgebaut und eine neue Endoprothese implantiert. Bei der Punktion zeigte sich lediglich eine Erhöhung der Serum CRP-Konzentration und des Anteils an neutrophilen Granulozyten.

3. Ergebnisse

Die intraoperativ entnommenen Gewebeproben wiesen eine Besiedelung mit *Propionibacterium acnes* auf, wohingegen die histopathologische Beurteilung einen Indifferenztyp beschrieb.

Einem weiteren Patienten musste eine Girdlestone-Situation angelegt werden, wohingegen bei einem Patienten aufgrund einer fortgeschrittenen Knochen-destruktion eine Oberschenkelamputation vorgenommen werden musste.

Eine weitere Patientin zeigte bei vorliegender PPF einen Keimnachweis bei der Punktion. Die folgende klinische Versorgung wurde jedoch in einem externen Krankenhaus durchgeführt, sodass keine weiteren Ergebnisse erhoben werden konnten.

Außerdem wurde bei einem Patienten ein offenes Debridement durchgeführt und bei einem anderen wurde eine gelenknahe Plattenosteosynthese entfernt.

3.2.1.2. Sensitivität und Spezifität von AD

AD lag bei Werten zwischen 0 - 9,5 (Median = 2,5), wobei die durch die MSIS-Kriterien nachgewiesenen PPI durchschnittlich ein AD von $3,4 \pm 3,2$ aufwiesen. *Abbildung 7* veranschaulicht die Ergebnisse von AD.

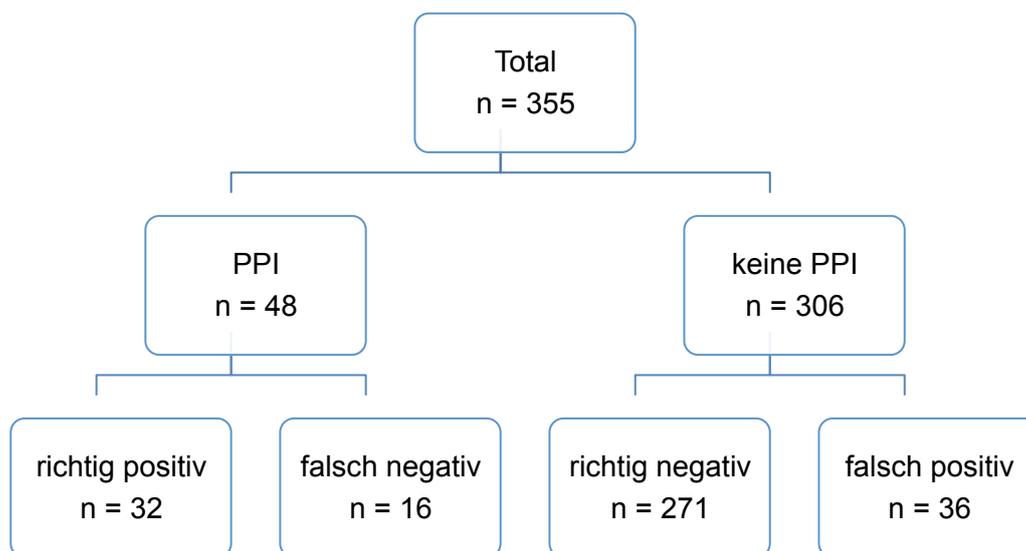


Abbildung 7 - Flow Chart: Aufteilung der Stammgruppe in PPI gemäß MSIS. Die unterste Ebene zeigt die jeweilige Verteilung der Ergebnisse von Alpha Defensin.

AD erkannte in 32 der 48 PPI die Infektion. In 16 Fällen war AD mit einem Wert von ≤ 1 falsch-negativ.

3. Ergebnisse

In 306 Fällen lag keine PPI vor. Davon klassifizierte AD 36 Fälle als falsch-positiv. Bei 271 aseptischen Gelenken brachte AD auch ein richtig-negatives Ergebnis hervor. Insgesamt zeigte AD in dieser Gruppe eine Sensitivität von 66,7% (95%-KI: 51,5 – 79,2), bei einer Spezifität von 88,3% (95%-KI: 83,6 – 91,3). Der PPW lag bei 46,4% (95%-KI: 34,4 – 58,7), der NPW bei 94,4% (95%-KI: 90,9 – 96,7).

Bei 15 der 16 falsch-negativen Patienten wurde die Diagnose aufgrund des Nachweises von zwei Keimnachweisen (Major-Kriterium) gestellt. Der andere Patient zeigte erhöhte Parameter bei der zytologischen Analyse der Synovialflüssigkeit, hatte ein erhöhtes Serum-CRP und wurde auch von Seiten der Histopathologie als Infekt-Typ eingeteilt.

Die 36 falsch-positiven Patienten setzen sich wie folgt zusammen. Fünf dieser Patienten waren durch die ICG-Kriterien als Infekt gewertet, wobei nicht alle Untersuchungen durchgeführt wurden. Ein Patient hatte keinen Revisions-eingriff, wohingegen bei zwei Patienten der ANG nicht bestimmt wurde. Einer der Patienten wurde nicht entsprechend der histopathologische Einteilung gemäß Krenn et al. eingeteilt. Der fünfte Patient hatte einen unauffälligen prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten, wohingegen die restlichen labor-chemischen Parameter sowie die Histopathologie für einen Infekt sprachen. In weiteren zehn Fällen war die zytologische Analyse der Synovialflüssigkeit unzureichend und bei zwei Patienten fehlte das Ergebnis der Serum-CRP Bestimmung. Bei 12 Fällen folgte der Punktion kein Revisionseingriff.

Bei 11 Patienten wurde histopathologisch ein Abrieb-Typ beschrieben, wobei bei sieben Fällen keine zytologische Analyse der Synovialflüssigkeit vorlag. Die anderen vier Patienten hatten eine erhöhte Leukozytenzahl im Punktat.

3.2.1.3 Weitere Analysen bezüglich AD

In 45 Fällen beruhte die Diagnose auf einem Major-Kriterium der MSIS-Definition. Bei diesen Fällen erreichte AD eine Sensitivität von 66,7% (95%-KI: 50,9 – 79,6) und eine Spezifität von 87,7% (95%-KI: 83,4 – 91,1). Der PPW er-

3. Ergebnisse

reichte 44,1% (95%-KI: 32,3 – 56,6) und der NPW lag bei 94,8% (95%-KI: 91,3 - 97)

Betrachtete man die Fälle, bei denen 4/6 Minor-Kriterien der MSIS-Definition erfüllt waren, handelte es sich um 22 PPI. In dieser Gruppe erreichte AD eine Sensitivität von 81,8% (95%-KI: 59 – 94) und eine Spezifität von 85,0% (95%-KI: 80,3 – 88,3). Hier lag der PPW bei 26,1% (95%-KI: 16,6 – 38,3), der NPW bei 98,6% (95%-KI: 96,2 – 99,6).

3.2.2. ICG

Klassifizierte man die PPI anhand der ICG-Kriterien, so fanden sich in der SG 50 PPI (14,1%).

Bei 40% der Fälle (20/50) wurde die Diagnose PPI durch den Nachweis phänotypisch identischer Keime gestellt (Major-Kriterium). In 20% der Fälle (10/50) basierte die Diagnose PPI nur auf drei positiven Minor-Kriterien. Bei den weiteren 40% der Fälle (20/50) waren sowohl die Major- als auch die Minor-Kriterien erfüllt.

3.2.2.1. Chirurgische Versorgung

In 48% der Fälle (24/50) wurde die infizierte Prothese ausgebaut und ein Spacer implantiert. Bei 32% der PPI (16/50) wurde ein EPW durchgeführt. Auch in dieser Gruppe sind die bereits beschriebenen Patienten mit dem Wiedereinbau einer Prothese, der Amputation, dem Spacer-Wechsel und der Anlage einer Girdlestone-Situation vertreten. Bei vier Patienten erfolgte keine Manipulation der einliegenden Prothese und bei zwei Patienten wurde die Revision nicht in der BGU durchgeführt.

3.2.2.2. Sensitivität und Spezifität von AD

Der durchschnittliche AD-Wert lag bei den durch die ICG-Kriterien als Infekt deklarierten Patienten bei $3,6 \pm 3,1$. Der Median betrug 3,49 (0 – 9,5). Die Ergebnisse von AD sind in *Abbildung 8* veranschaulicht.

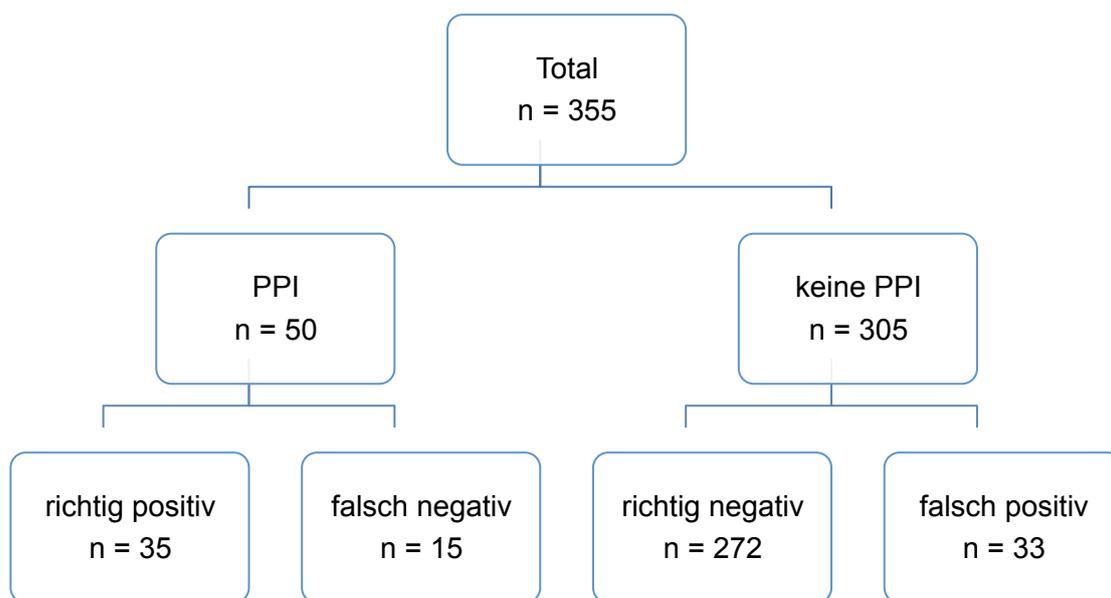


Abbildung 8 - Flow-Chart: Aufteilung der Stammgruppe in PPI gemäß International Consensus Group. Die unterste Ebene zeigt die jeweilige Verteilung der Ergebnisse von Alpha Defensin.

Insgesamt erkannte AD bei 35 Patienten den zugrundeliegenden Infekt. In 15 Fällen war der AD-Wert falsch-negativ, in 33 Fällen falsch-positiv und in 272 Fällen stimmte der negative AD-Wert mit den nach ICG-Kriterien als negativ klassifizierten Fällen überein.

Somit resultierte für AD eine Sensitivität von 70% (95%-KI: 55,2 – 81,7) mit einer Spezifität von 89,2% (95%-KI: 85 – 92,3). Der PPW lag bei 51,5% (95%-KI: 39,1 – 63,6) und der NPW erreichte 94,8% (95%-KI: 91,3 – 97).

Die 15 Fälle, in denen AD die PPI nicht erkannte, waren 14 Fälle, die durch den Nachweis von zwei phänotypisch identischen Erregern als positiv klassifiziert wurden. Der letzte Patient zeigte eine positive zytologische Analyse der Syno-

3. Ergebnisse

vialflüssigkeit, hatte eine erhöhte Konzentration des Serum-CRP und wurde auch durch die Histopathologie als Infekt klassifiziert.

Bei insgesamt 33 Patienten war AD falsch-positiv. Hier fanden sich 12 Fälle, die keinen Revisionseingriff erhielten und bei der Punktion nur eine unzureichende Menge an Synovialflüssigkeit gewonnen werden konnte. Zwei Patienten erfüllten mit mehreren phänotypisch-unterschiedlichen Erregern das MSIS-Major-Kriterium. Bei insgesamt 14 Patienten waren nicht alle Untersuchungen durchgeführt worden und sieben Patienten erfüllten nicht die erforderlichen ICG-Bedingungen.

Unter den 33 Fällen gab es neun Patienten, bei denen histopathologisch ein Abriebtyp beschrieben wurde, der durch die anderen Untersuchungen jedoch nicht weiter verifiziert wurde.

3.2.2.3 Weitere Analyse von AD

In 41 Fällen beruhte die Diagnose auf dem mikrobiologischen Nachweis von phänotypisch identischen Erregern (Major-Kriterium). In dieser Gruppe erreichte AD eine Sensitivität von 65,9% (95%-KI: 49,3 – 79,4) und eine Spezifität von 86,9% (95%-KI: 82,6 – 90,4). Der PPW erreichte 39,7% (95%-KI: 28,3 – 52,3) und NPW lag bei 95,1% (95%-KI: 91,8 – 97,2).

Insgesamt erfüllten 29 Fälle 3/5 Minor-Kriterien der ICG-Definition. Hier erreicht AD eine Sensitivität von 86,2% (95%-KI: 67,4 – 95,5) und eine Spezifität von 86,8% (95%-KI: 82,5 – 90,2). PPW und NPW lagen bei 36,8% (95%-KI: 25,6 – 49,4) und 98,6% (95%-KI: 96,2 – 99,6).

3. Ergebnisse

3.2.3 Überblick von AD innerhalb der Stammgruppe

Einen Überblick über die Vorhersage-Werte von AD innerhalb der beiden Klassifikationen gibt *Tabelle 10*.

Tabelle 10 – Vorhersagewerte von Alpha Defensin zur Erkennung einer periprothetischen Infektion gemäß der beiden Klassifikationen MSIS und ICG

Definition	Anzahl	Vorhersage-Wert von AD in %			
		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
MSIS_SG	48	66,7	88,3	47,1	94,4
MSIS_Major-Kriterien	45	66,7	87,7	44,1	94,8
MSIS_Minor-Kriterien	22	81,8	85,0	26,5	98,6
<hr/>					
ICG_SG	50	70	89,2	51,5	94,8
ICG_Major-Kriterien	41	65,9	86,9	39,7	95,1
ICG_Minor-Kriterien	29	86,2	86,8	36,8	98,6

PPW: positiv-prädiktiver Wert; NPW: negativ-prädiktiver Wert

3.3 Angepasste Gruppe

Bei manchen Patienten konnte durch die Punktion nicht ausreichend Synovialflüssigkeit aspiriert werden, oder es folgte kein Revisionseingriff. In beiden Fällen konnte eine endgültige Diagnose gemäß MSIS und ICG nicht erfolgen. Durch das herausfiltern dieser Fälle entstand eine angepasste Gruppe (AG), in der die AD erneut statistisch ausgewertet werden konnte.

3.3.1 Aufnahmekriterien der angepassten Gruppe

Um in die AG aufgenommen zu werden, mussten folgende Untersuchungsergebnisse für eine eindeutige Klassifikation gemäß MSIS und ICG vorliegen:

1) Punktion

- dokumentierter AD-Wert
- CRP-Konzentration im Serum
- Zytologische Analyse der Synovialflüssigkeit auf
 - o Leukozytenzahl
 - o prozentualer Anteil an neutrophilen Granulozyten
- Mikrobiologische Abstrich oder Blutkultur der Synovialflüssigkeit

2) OP

- mikrobiologische Anzucht einer Gewebeprobe oder Sonikation von explantierten Prothesenteilen
- histopathologische Untersuchung der Gewebeproben

3.3.2 Angepasstes Patientenkollektiv

Die AG umfasste somit insgesamt 112 Patienten. In 53,6% der Fälle (60/112) wurde das Knie- und in 45,5% der Fälle (51/112) das Hüftgelenk punktiert und chirurgisch versorgt. Zusätzlich wurde eine Schulterprothese punktiert und operativ versorgt.

In dieser Gruppe fanden sich Patienten zwischen 33 und 92 Jahren (Median = 68) mit einem Durchschnittsalter von $67,3 \pm 11$ Jahren. Mit einem Männeranteil von 48,9% (44/112) und 51,1% an weiblichen Patienten (46/112) waren die beiden Geschlechter auch in dieser Gruppe ausgeglichen verteilt. Der durchschnittliche BMI stieg auf $30,5 \pm 6,0$ kg/m² (21,1-51,9) was einer Adipositas Grad 1 entspricht.

Auch hier untersuchten wir die Vorhersagewerte von AD jeweils getrennt für die beiden Klassifikationen nach MSIS- und ICG-Kriterien.

3.3.3. MSIS-AG

Definierte man die PPI anhand der MSIS-Kriterien, so fanden sich innerhalb der AG 24 infizierte Prothesen (21,4%). Die Infektionen verteilten sich auf 12 Hüft- und 11 Kniegelenke, sowie eine infizierte Schulterprothese.

3.3.3.1 Sensitivität und Spezifität von AD

Abbildung 9 gibt einen Überblick, wie die Ergebnisse von AD in dieser Gruppe verteilt waren.

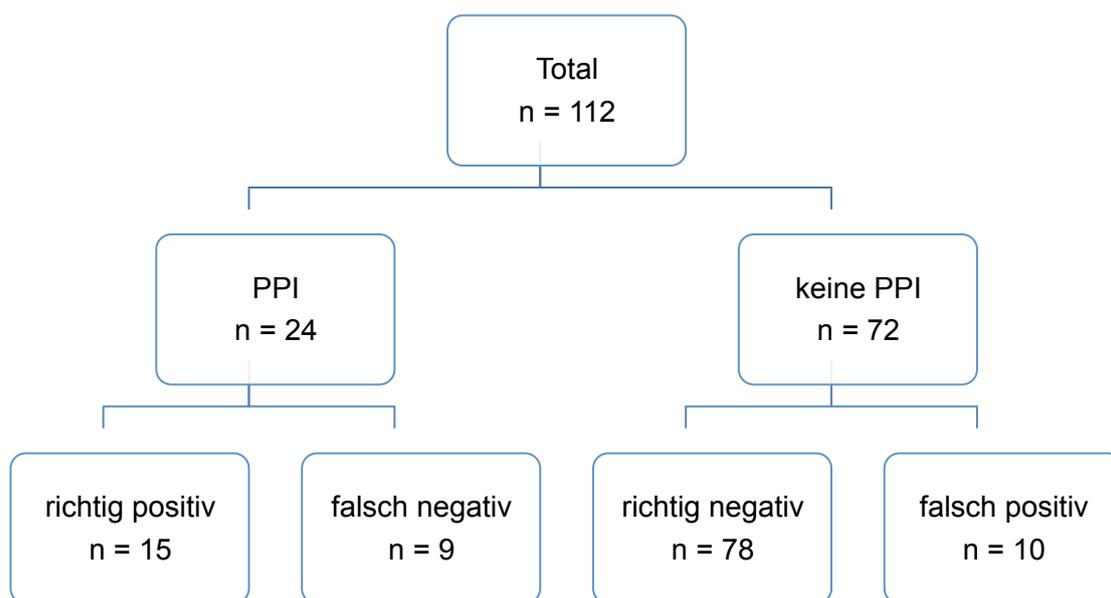


Abbildung 9 - Flow-Chart aller Fälle, die innerhalb der angepassten Gruppe nach MSIS-Kriterien ausgewertet wurden. Die unterste Ebene zeigt, wie Alpha Defensin die Patienten vorhersagte.

Mit 15 richtig-positiv vorhergesagten PPI, zehn falsch-positiven und neun falsch-negativen Fällen, erreichte AD eine Sensitivität von 62,5% (95%-KI: 40,8 – 80,4) und eine Spezifität von 88,6% (95%-KI: 79,7 – 94,1). Der PPW und NPW erreichten 60% (95%-KI: 38,9 – 78,2) und 89,7% (95%-KI: 80,8 – 94,9).

Die neun Fälle, in denen AD die zugrundeliegende Infektion nicht erkannte, konnte bei allen Fällen die Diagnose PPI aufgrund des Nachweises von zwei (oder mehr) Erregern in den mikrobiologischen Untersuchungen gestellt werden (Major-Kriterium).

3. Ergebnisse

Bei den zehn falsch-positiv vorhergesagten Fällen konnte bei keinem ein Keim nachgewiesen werden. Bei den Minor-Kriterien wurde die durch die MSIS geforderte Anzahl an vier positiven Untersuchungen nicht erreicht.

Lediglich bei einem dieser Patienten beschrieb der histopathologische Befund eine periprotetische Membran vom Abriebtyp.

Alle zehn Fälle befinden sich auch unter den 37 falsch-positiven Fällen der MSIS_SG, die unter 3.2.1.2 beschrieben wurden.

3.3.2.2 Weitere Analyse von AD

Auch hier wurde die Sensitivität und Spezifität von AD für PPI bestimmt, die entweder durch Major- oder durch Minor- Kriterien als solche klassifiziert wurden.

Bei insgesamt 23 Fällen konnte in mehreren Abstrichen bzw. in der Sonikation ein Erreger nachgewiesen werden (Major-Kriterium). Davon erkannte AD insgesamt 14 PPI, wobei es in neun Fällen die Infektion nicht durch einen Konzentrationsanstieg beschrieb. In 11 weiteren Fällen klassifizierte AD eine nicht-infizierte Prothese als PPI. Daraus resultiert für AD eine Sensitivität von 60,9% (95%-KI: 38,8 – 79,5), zusammen mit einer Spezifität von 87,6% (95%-KI: 78,6 – 93,4). Der PPW lag bei 56% (95%-KI: 35,3 – 75) und der NPW erreichte 89,7% (95%-KI: 80,8 – 94,9).

Weitaus bessere Ergebnisse erreichte AD in der Gruppe der PPI, die nur aufgrund von vier positiven Minor-Kriterien als PPI definiert waren. Hier stimmte AD mit der Diagnose PPI in 11 von 13 Fällen überein. Es erkannte nur zwei PPI nicht, war aber in 14 Fällen falsch-positiv. Das ergab eine Sensitivität und Spezifität von 84,6% (95%-KI: 53,7 – 97,3) und 85,9% (95%-KI: 77,1 – 91,8). Hier zeigte sich ein PPW von 44% (95%-KI: 25 – 64,7).

3.3.3. ICG-AG

Die ICG-Kriterien klassifizierten in der AG insgesamt 25 endoprothetisch versorgte Gelenke als infiziert. Davon waren 13 sowohl nach Major-als auch nach Minor-Kriterien positiv, neun waren nur gemäß der Major-Kriterien positiv und drei erfüllten nur die Minor-Kriterien.

3.3.3.1 Sensitivität und Spezifität von AD

Die Ergebnisse von AD in der ICG-AG sind in Abbildung 10 dargestellt.

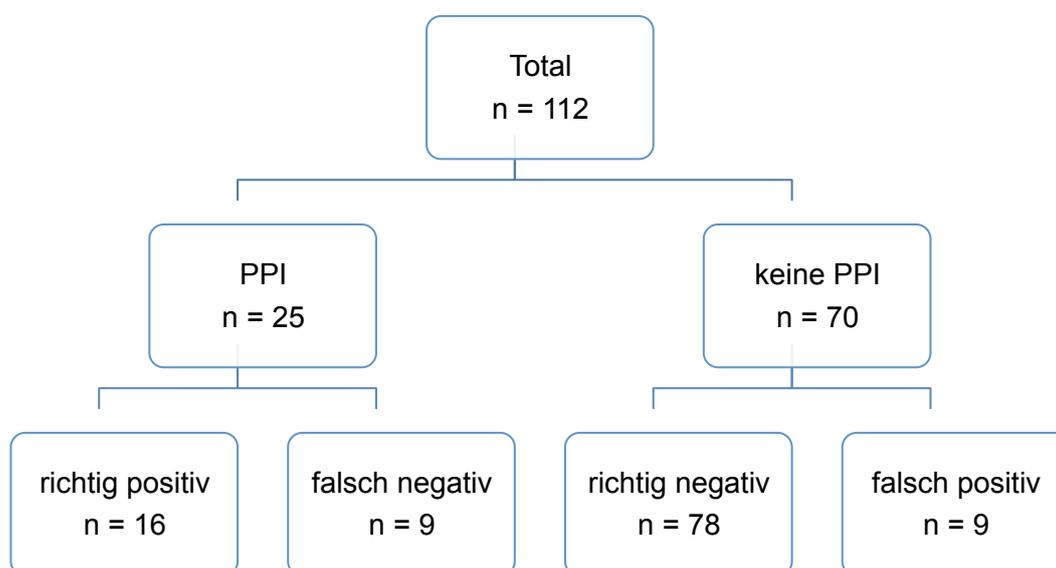


Abbildung 10 - Flow-Chart aller Fälle, die innerhalb der angepassten Gruppe nach ICG-Kriterien ausgewertet wurden. Die unterste Ebene zeigt wie Alpha Defensin die periprothetischen Infektionen einteilte.

Insgesamt 16 PPI wurden durch AD richtig vorhergesagt, wohingegen AD in jeweils neun Fällen falsch-positiv bzw. falsch-negativ lag. Hier ergibt sich eine Sensitivität von 64% (95%-KI: 42,6 – 81,3) mit einer Spezifität von 89,7% (95%-KI: 80,8 – 94,9). Der PPW und NPW lag bei 64% (95%-KI: 42,6 – 81,3) und 89,7% (95%-KI: 80,8 – 94,7).

Bei allen neun PPI, die durch AD nicht als PPI erkannt wurden, handelte es sich um Fälle, die in mehreren Abstrichen einen phänotypisch identischen Erreger aufwiesen.

3. Ergebnisse

Von den neun durch AD falsch-positiv klassifizierten Patienten erfüllten sechs Patienten nur zwei Minor-Kriterien, zwei Patienten hatten nur einen auffälligen histopathologischen Befund und ein Patient hatte lediglich eine erhöhte Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit.

3.3.3.2. Weitere Analysen bezüglich der Sensitivität/ Spezifität von AD

Unterteilt man die PPI wiederum in Major- und Minor-Kriterien, so konnten 22 Fälle durch die Major-Kriterien als Infekt klassifiziert werden. In dieser Gruppe erreichte AD eine Sensitivität von 59,1% (95%-KI: 36,7 – 78,5) in Verbindung mit einer Spezifität von 86,7% (95%-KI: 77,5 – 92,6), PPW und NPW lagen bei 52% (95%-KI: 31,8 – 71,7) und 89,7% (95%-KI: 80,8 – 94,9). Demgegenüber erfüllten 16 Fälle die 3/5 Minor-Kriterien. Bei dieser Konstellation resultierte eine Sensitivität von 81,3% (95%-KI: 53,7 – 95) und eine Spezifität von 87,5% (95%-KI: 78,8 – 93,1). Hier lag der PPW ebenfalls bei 52% (31,8 – 71,7) und der NPW bei 69,6% (95%-KI: 89,5 – 99,1).

3.3.6. Überblick von AD innerhalb der angepassten Gruppe

Einen Überblick über die jeweilige Sensitivität/Spezifität von AD innerhalb der AG gibt *Tabelle 11*.

Tabelle 11 - Vorhersagewerte von Alpha Defensin zur Erkennung einer periprothetischen Infektion gemäß der beiden Klassifikationen nach MSIS und ICG innerhalb der angepassten Gruppe (AG)

Definition	Anzahl an PPI	Vorhersage-Wert von AD in %			
		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
MSIS_AG	24	62,5	88,6	60,0	89,7
MSIS_Major-Kriterien	23	60,9	87,6	56,0	89,7
MSIS_Minor-Kriterien	13	84,6	85,9	44,0	97,7
ICG_AG	25	64,0	89,7	64,0	89,7
ICG_Major-Kriterien	22	59,1	86,7	52,0	89,7
ICG_Minor-Kriterien	16	81,3	87,5	52,0	96,6

PPW: positiv-prädiktiver Wert; NPW: negativ-prädiktiver Wert

3.4. Vergleich MSIS und ICG

Bei insgesamt 45 Infektionen stimmten die beiden Klassifikationen in der SG mit ihrem Ergebnis überein. Bei insgesamt acht Patienten wurde eine abweichende Diagnose gestellt.

MSIS klassifizierte drei Fälle als PPI, wohingegen diese Fälle bei ICG als nicht-infiziert gezählt wurden. Bei allen drei Patienten wurden mehrere unterschiedliche Keime gefunden, wobei diese nicht in ihrem Phänotyp identisch waren. Bei zwei dieser Patienten wurde nicht ausreichend Synovialflüssigkeit aspiriert um eine zytologische Analyse durchzuführen. Der dritte Patient hatte neben dem Keimnachweis nur eine als infiziert beschriebene histopathologische Beurteilung.

Die fünf Patienten, die nur bei den ICG-Kriterien als PPI geführt wurden, waren in allen Fällen durch drei Minor-Kriterien positiv. Bei einem Patienten fehlte die zytologische Analyse, drei weitere hatten keine Histopathologie. Ein Patient hatte eine positive Histologie zusammen mit einem auffälligen Serum-CRP und einer erhöhten Anzahl an Leukozyten im Punktat. Die Mikrobiologie konnte jedoch keinen Keim nachweisen und auch der Anteil an neutrophilen Granulozyten lag mit 49% unterhalb des Cut-off Wertes.

3.5. Vergleich Diagnosestellung prä- vs. postoperativ

Im folgenden Abschnitt soll geklärt werden, inwieweit die MSIS- und ICG-Kriterien eine PPI bereits durch die Ergebnisse der Gelenkpunktion diagnostizieren konnten.

Die nach der Punktion bereits als PPI erkannten Fälle werden im Verlauf als *präoperativ* und die endgültigen PPI als *postoperativ* beschrieben. Die *postoperativen* Fälle entsprechen der unter Punkt 3.2.1 und 3.2.2 angegebenen Anzahl an PPI.

3. Ergebnisse

Von den 48 PPI (MSIS_postoperativ) gemäß MSIS-Kriterien konnten bereits 15 Fälle durch die Punktion (MSIS_präoperativ) erkannt werden. Damit wurden 31,25% der PPI frühzeitig erkannt.

Entsprechend der ICG-Kriterien fanden sich postoperativ insgesamt 50 PPI (ICG_postoperativ) innerhalb der Stammgruppe, wovon 22 Fälle (ICG_präoperativ), bzw. 44% bereits nach der Punktion die ICG-Kriterien erfüllten. *Abbildung 11* veranschaulicht diese Aufteilung.

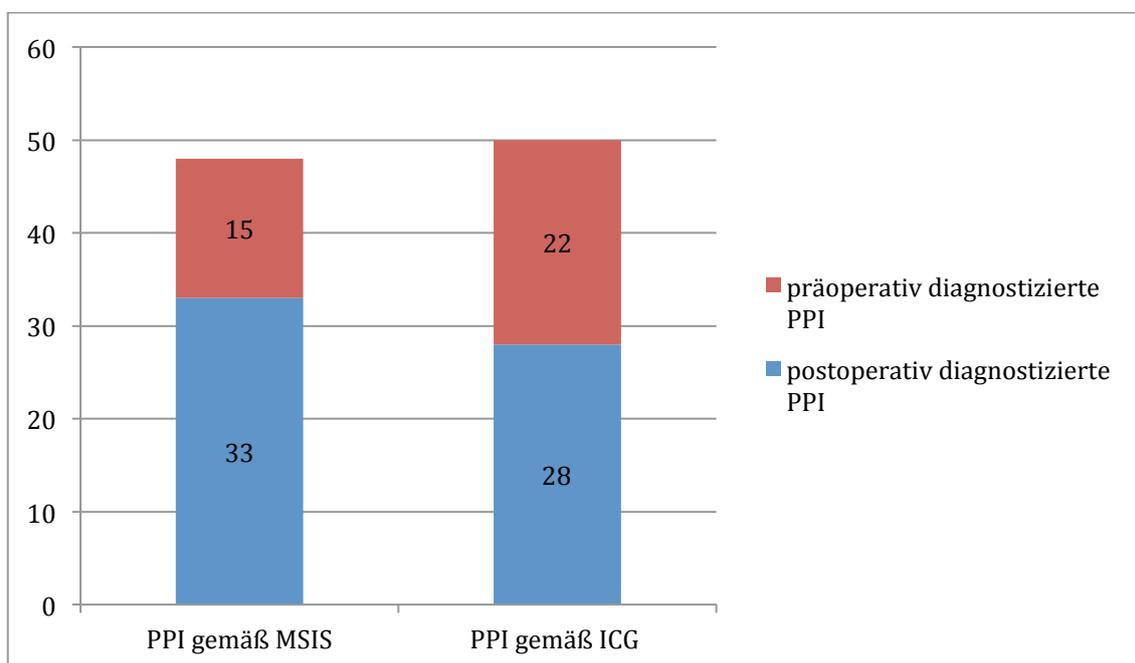


Abbildung 11 - Überblick der PPI gemäß MSIS und ICG.

Die Abbildung zeigt inwiefern die Diagnose einer PPI prä- bzw. postoperativ gestellt werden konnte. Präoperativ bedeutet, dass bereits durch die Punktion der Infekt nachgewiesen wurde

Dabei wurden alle 15 PPI der MSIS-Gruppe durch den mikrobiologischen Keimnachweis klassifiziert.

Innerhalb der ICG-Gruppe ergab sich die Diagnose PPI bei vier Patienten durch drei positive Minor-Kriterien (erhöhte Konzentration des Serum-CRPs und positive zytologische Analyse der Synovialflüssigkeit). Bei den restlichen 18 Fällen zeigte die Inokulation der Abstriche bzw. der Blutkulturen einen Keimnachweis.

3.5.1 Sensitivität/Spezifität von AD bei präoperativ erkannten PPI

Von den 15 Patienten, die gemäß MSIS-Kriterien bereits präoperativ die Diagnose PPI erhielten (MSIS_präoperativ), erreichte AD eine Sensitivität von 100% (95%-KI: 74,7 – 100). Gleichzeitig war AD bei 54 Fällen falsch-positiv, woraus eine Spezifität von 84,1% (95%-KI: 97,7 – 87,7) resultierte. Der PPW lag bei 21,7% (95%-KI: 13,1 – 33,6) und der NPW bei 100% (95%-KI: 98,3 – 100).

Unter den 22 PPI, die nach ICG-Kriterien schon präoperativ als PPI klassifiziert werden konnten (ICG_präoperativ), erreichte AD eine Sensitivität von 91% (95%-KI: 69,4 – 98,4), zusammen mit einer Spezifität von 85,3% (95%-KI: 80,9 – 88,8). Der PPW und NPW lagen bei 29% (95%-KI: 19 – 41,3) und 99,3% (95%-KI: 97,2 – 99,9). Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zusammengefasst.

Tabelle 12 - Vorhersagewerte von AD bei präoperativ erkannten PPI

Definition	Anzahl	Vorhersage-Wert von AD in % an PPI			
		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
MSIS					
MSIS_präoperativ	15	100	84,1	21,7	100
MSIS_postoperativ	48	66,7	88,3	47,1	94,4
ICG					
ICG_präoperativ	22	91	85,3	29,0	100
ICG_postoperativ	50	70	89,2	51,5	94,8

PPW: positiv-prädiktiver Wert; NPW: negativ-prädiktiver Wert

3.6. AD bei Patienten mit Spacer

Insgesamt fanden sich 39 Patienten innerhalb der SG, bei denen das Gelenk mit einem einliegenden Spacer punktiert wurde. Die Aufteilung der Ergebnisse von AD ist in Abbildung 12 veranschaulicht.

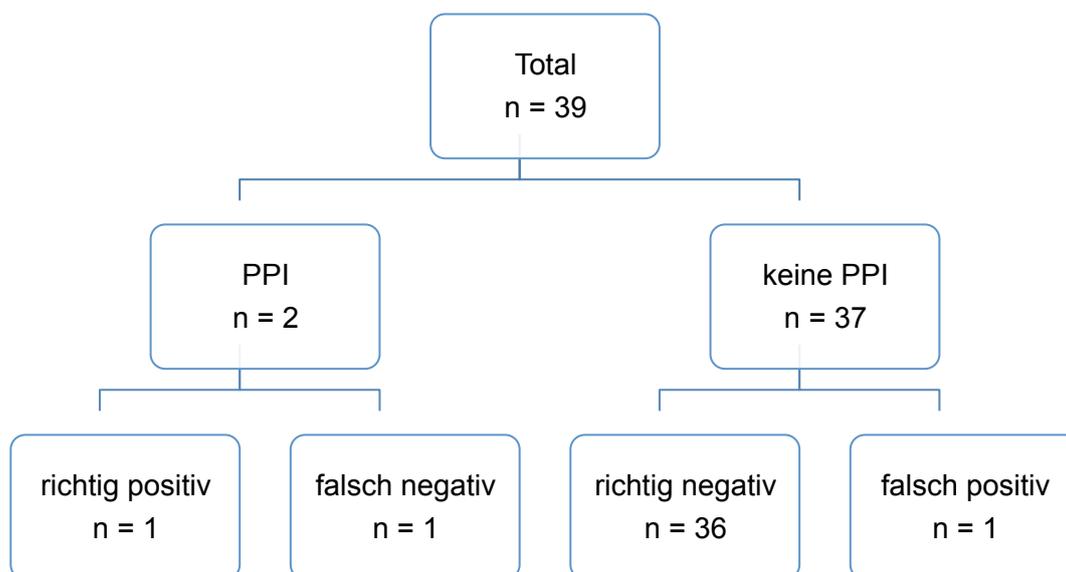


Abbildung 12 - Überblick von Alpha Defensin bei Patienten mit einliegendem Spacer. Die beiden periprothetischen Infektionen wurden sowohl nach MSIS- als auch ICG-Kriterien als solche erkannt

In 37 Fällen lag gemäß MSIS und ICG kein Infekt vor. Zwei Patienten erfüllten die Kriterien der beiden Klassifikationen und wurden als PPI gewertet. AD erkannte nur eine der beiden PPI und definierte fälschlicherweise einen aseptischen Fall als PPI. Damit ergab sich für AD eine Sensitivität von 50% (95%-KI: 2,7 – 97,3) und eine Spezifität von 97,3% (95%-KI: 84,2 – 99,9). Der PPW war 50%, (95%-KI: 2,6 – 97,3) der NPW bei 97,3 (95%-KI: 84,2 – 99,9).

Der falsch-negative AD-Befund bezog sich auf einen Patienten, bei dem insgesamt vier intraoperative Gewebeproben eine Besiedlung mit *Propionibacterium acnes* aufwiesen, das Serum-CRP stark erhöht war und auch der prozentuale Anteil an neutrophilen Granulozyten mit 84% über dem geforderten Cut-off Wert lag.

Bei dem Patienten, welcher durch AD fälschlicherweise als PPI gewertet wurde, konnte durch die Sonikation der Keim *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden, wobei der histopathologische Befund einen Abrieb-Typ beschrieb. Es konnte keine Zellzahlanalyse der Synovialflüssigkeit angefertigt werden und das Serum-CRP war unauffällig.

3.7. Ergebnisse der BG-Klassifikation

Durch die hausintern eingesetzten BGU-Kriterien soll eine mögliche PPI frühzeitig (präoperativ) - nach Gelenkpunktion - evaluiert werden.

Gemäß BG-Kriterien wurden 25 Patienten als PPI geführt. In 39,6% der Fälle (19/48) deckte sich die Diagnose mit der im Verlauf getroffenen Diagnose einer PPI gemäß MSIS. Wenn die ICG-Kriterien angewendet wurden, stimmten die BG-Kriterien in 42% der Fälle (21/50) mit der Diagnose überein.

Vier Patienten hingegen erfüllten nicht die Anforderungen der beiden Klassifikationen. Bei diesen vier Fällen konnten keine Keime nachgewiesen werden. Ein Patient hatte eine PPF, einer erhielt keine weitere Therapie und bei zwei Patienten wurden zwei ICG Minor-Kriterien erfüllt, wohingegen ein drittes Kriterium nur knapp nicht erreicht wurde (Anteil neutrophiler Granulozyten 76% statt erforderlichen 80%; keine Serum-CRP Bestimmung).

Die BG-Kriterien erfassen präoperativ vier weitere PPI gemäß MSIS, wiesen im Vergleich zu ICG aber nur 21 statt 22 PPI nach.

Eine abschließende Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abbildung 13 auf Seite 60.

3. Ergebnisse

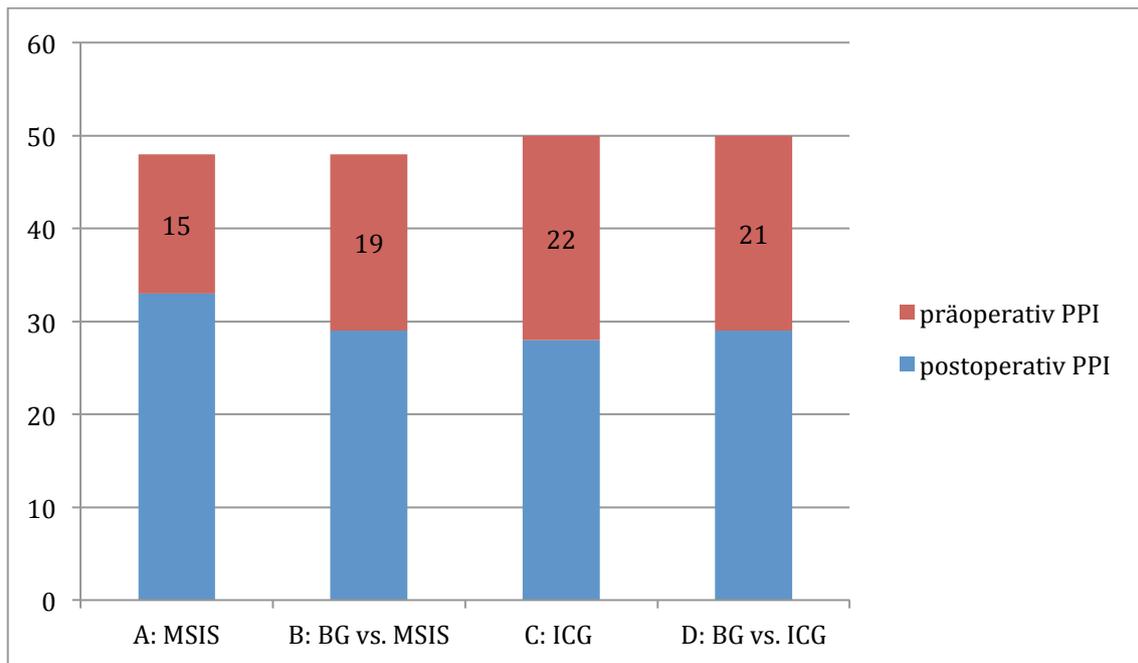


Abbildung 13 - Überblick der bereits präoperativ diagnostizierten PPI. Säule A verdeutlicht wie viele PPI durch die MSIS Kriterien präoperativ erkannt wurden. Im Vergleich dazu stellt Säule B die PPI gemäß MSIS dar, die durch die BG-Kriterien erfasst wurden. Die Säulen C und D verdeutlichen die Ergebnisse gemäß ICG.

4. Diskussion

4.1 Überblick

Die PPI stellt eine ernstzunehmende Komplikation bei künstlichem Gelenkersatz dar. Prinzipiell lässt sich dabei die akute von der chronischen Infektion (low-grade Infektion) unterscheiden. Während die akute Infektion meist innerhalb der ersten vier Wochen nach Implantation auftritt, manifestiert sich der low-grade Infekt erst nach vier Wochen [17]. Ein weiterer Unterschied besteht in der Therapie der beiden Infektarten. Dabei ist die Therapie des low-grade Infektes aufwändiger und besteht meist aus einem zweizeitigen Wechsel. In unserer Klinik wird in der Regel nach dem Ausbau der infizierten Prothese ein antibiotisch beladener Spacer eingesetzt. Ist das Gelenk nach vier bis sechs Wochen in der Punktion infektfrei, kann in einem zweiten Operationsschritt eine neue Prothese eingesetzt werden [5, 40-42]. Dieses Procedere stellt sowohl für den Patienten, als auch für die Krankenkassensysteme eine Belastung dar und erfordert eine zielsichere Diagnose. Während sich eine akute Infektion klinisch meist durch die klassischen Entzündungszeichen präsentiert und typische laborchemische Veränderungen aufweist, ist der low-grade Infekt durch eine unspezifische Symptomatik charakterisiert [17]. Für diesen etablierten sich mehrere Untersuchungen. Ein erster Anhalt bei Verdacht auf eine PPI bietet eine laborchemische Blutuntersuchung. Sowohl die BSG, als auch das CRP sind unspezifische Marker für entzündliche Prozesse im Körper [22]. Genauere Einblicke über die im Gelenk ablaufenden Prozesse erhält man durch eine Gelenkpunktion. Die so aspirierte Synovialflüssigkeit kann laborchemisch und mikrobiologisch untersucht werden. Mit der mikrobiologischen Untersuchung können mögliche Keime im Punktat nachgewiesen werden [30]. Die Zellzahlanalyse der Synovialflüssigkeit gibt zusätzlich Anhaltspunkte über entzündliche Prozesse im Gelenk [29]. So gesicherte Infektionen können dann einer individuellen Therapie zugeführt und dabei weiter untersucht werden. So lassen sich intraoperativ

Gewebeproben für mikrobiologische und histopathologische Untersuchungen entnehmen [32-34].

Explantierte Implantatkomponenten können mittels Sonikation weiter aufbereitet werden. Der so gelöste Biofilm kann dann zum Keimnachweis in Blutkulturen angezüchtet werden [38].

Um die Diagnostik weiter voranzutreiben, wurden bereits mehrere Klassifikationen der PPI verabschiedet. Derzeit populär ist die von der Muskuloskeletal Infection Society (MSIS) proklamierte Klassifikation und die darauf basierende Modifizierung durch die International Consensus Group (ICG). Beide Klassifikationen bestehen aus sogenannten Major- und Minor-Kriterien, anhand derer eine PPI definiert werden soll [48, 50].

4.2 Bewertung der Methodik

Die Daten unserer Studie wurden retrospektiv aus dem Krankenhausinformationssystem der Sektion Endoprothetik der BGU erhoben. Retrospektiv erhobene Daten können Mängel in der Datenqualität aufweisen. Bei Verdacht auf eine PPI erfolgt die Untersuchung an der BGU jedoch gemäß einem vorgeschriebenen SOP. Diese SOP ermöglicht eine kongruente Datenerhebung und gleicht somit einer prospektiven Studie. Auch nach Abschluss dieser Studie werden die Daten für fortlaufende Untersuchungen entsprechend der SOP weiter gesammelt.

In dem beobachteten Zeitraum von März 2015 bis Juni 2016 war bei 355 Patienten ein AD-Wert nach Gelenkpunktion dokumentiert und wurde in der Auswertung als Stammgruppe (SG) geführt. Nicht bei allen Fällen kam es im Verlauf auch zu einer Operation. Zusätzlich kam es durch die unterschiedliche Menge an aspirierter Synovialflüssigkeit, gemäß der genannten SOP, mitunter zu einer individuellen Anwendung der möglichen Untersuchungen. Insgesamt 112 Patienten wiesen alle Untersuchungsergebnisse auf, welche durch die MSIS bzw. ICG-Klassifikation gefordert sind, um eine PPI zu diagnostizieren.

4. Diskussion

Diese Konstellation wurde in der statistischen Auswertung als angepasste Gruppe (AG) untersucht. Sowohl durch die differenzierte Betrachtung der SG, als auch die der AG erhalten wir wichtige Aussagen. Zum einen können wir ein Patientenkollektiv betrachten, das dem klinischen Alltag gerecht wird. Zum anderen bietet die AG eine Referenzgruppe für wissenschaftlich reproduzierbare Ergebnisse.

In unserer Studie findet sich ein heterogenes Patientenkollektiv. Ein Schwerpunkt der BGU Sektion Endoprothetik ist die Wechsel- bzw. Revisionsendoprothetik, sowie die prothetische Versorgung von posttraumatischen Arthrosen und von Hochrisikopatienten.

Zu dieser Gruppe gehören Patienten, bei denen die primär eingesetzte Endoprothese bereits durch eine sekundäre (zum Teil tertiäre) Endoprothese ersetzt wurde. Bei diesen Patienten ist die Wahrscheinlichkeit einer perioperativ auftretenden Infektion bereits viermal höher als bei einem primären Prothesenwechsel [74]. Auch multipel vorerkrankte und übergewichtige Patienten befanden sich in unserer Studie und bildeten zusammen mit den bereits mehrfach Voroperierten eine hochrisikobehaftete Gruppe, die so noch nicht untersucht wurde.

Das Patientenkollektiv in unserer Studie repräsentiert den klinischen Alltag hinreichend und ist gleichzeitig eines der Größten, an dem AD als Marker für PPI bislang getestet wurde.

Deirmengian et al. schloss in seiner Studie [57] Patienten mit Metallabrieb (Metallose) oder erst kürzlich durchgeführter Operation aus. In der Studie von Bingham et al. bezüglich AD wurden Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht zugelassen [56]. Patienten mit einliegendem Spacer wurden erstmals durch Frangiamore et al. mit einbezogen [58]. Diese Patientengruppe ist im klinischen Alltag aber von großer Relevanz. Im Rahmen des zweizeitigen Prothesenwechsels nach PPI wird zunächst ein Spacer implantiert. Vor Wiedereinbau eines neuen Gelenkersatzes muss ein persistierender Infekt ausgeschlossen werden. AD sollte also auch bei einliegendem Spacer valide Ergebnisse hervorbringen.

Letztendlich wurden in einem weiteren Schritt 112 Patienten aus unserer SG herausgefiltert. Diese Patienten wiesen alle die durch die beiden Klassifikationen geforderten Untersuchungen zum Nachweis einer PPI auf. Die Anzahl dieser Fälle entspricht in etwa den Patientenzahlen in vergleichbaren Studien [54-58, 75]. Während Deirmengian et al. seine Patientendaten aus mehreren Krankenhäusern bezog und die gewonnenen Proben für mehrere Untersuchungen und Publikationen verwendete [54, 55, 57], war unsere Studie eine der größten Single Center Studien, die sich mit dieser Thematik auseinandersetzte.

Auch die Unabhängigkeit unserer Studie zu industriellen Interessen stellt einen Kernpunkt dar. Einige Autoren der bereits veröffentlichten Studien besitzen Firmen-/Aktienanteile von CD Diagnostics (Naamans Road Suite 100, Claymont) [51, 54, 55, 57]. CD Diagnostics vertreibt das in den Studien angewendete Synovasure®-Test Kit. Die Objektivität dieser Studien ist daher kritisch zu hinterfragen. Wie auch Bonanzinga und Sigmund et al., testet unsere Studie AD hingegen vor einem unabhängigen Hintergrund [75, 76].

4.3 Bewertung der MSIS-/ICG-Kriterien

Die PPI gilt seit Beginn der endoprothetischen Gelenkversorgung als eine mögliche Komplikation. Trotzdem findet sich in der Literatur kein Goldstandard für die Definition der PPI. Die Diagnose basiert aktuell auf einer Subsumtion von laborchemischen, radiologischen und mikrobiologischen Untersuchungen und deren Interpretation. Klinische und anamnestische Aspekte haben bislang keinerlei Einfluss auf gängige Klassifikationsalgorithmen. Der fehlende Standard macht es schwer, verschiedene Studienergebnisse miteinander zu vergleichen.

Abhilfe schaffte erstmals eine aus 21 Experten bestehende Arbeitsgruppe der Muskuloskeletal Infection Society (MSIS) [48]. Die Klassifikation umfasst die bereits angesprochenen Major und Minor-Kriterien und basiert größtenteils auf

4. Diskussion

Expertenmeinungen. Sie diene gleichzeitig als Definitionsgrundlage von PPI in allen gängigen Studien bezüglich AD [51, 54-58].

Generell ließen sich zwei Unzulänglichkeiten der Anwendbarkeit der MSIS-Klassifikation im klinischen Alltag erörtern. Zum einen klärte sich die endgültige Diagnose in unserer Studie häufig erst postoperativ. Vor allem weil es im klinischen Alltag nicht immer möglich ist mit der variablen Menge an aspirierter Synovialflüssigkeit alle geforderten Untersuchungen durchzuführen. So konnten durch die Punktionsergebnisse lediglich 15 der 48 PPI, gemäß MSIS-Kriterien, aufgedeckt werden. Verließe man sich also allein auf die MSIS-Kriterien, so würde man präoperativ bei einem Großteil der Fälle fälschlicherweise von einer infektfreien Endoprothese ausgehen.

Derzeit beträgt die durchschnittliche Standzeit einer primär implantierten Prothese im Kniegelenk, genauso wie im Hüftgelenk, 10-15 Jahre [77]. Zu einem frühzeitigen Revisionseingriff kommt es durch aseptische (mechanische) Prothesenlockerungen, PPI, persistierende Schmerzen, Gelenkinstabilität, sowie Abrieb des Polyethyleninlays oder retropatellare Probleme [78-82].

Gleichzeitig wird die Diagnosestellung für Cox- bzw. Gonarthrose schneller gestellt und auch „jüngere“ Patienten werden endoprothetisch versorgt. Diese Patientengruppe muss sich, auch bei optimaler Prothesen-Standzeit, aufgrund der verlängerten Lebenserwartung unweigerlich einem Revisionseingriff unterziehen. Berücksichtigt man gleichzeitig den Umstand des steigenden Infektionsrisikos bei Revisionseingriffen, ergibt sich eine hochrisikobehaftete Patientengruppe.

Auch bei low-grade Infekten, z.B. durch *Propionibacterium acnes* zeigten die MSIS-Kriterien einige Unzulänglichkeiten, wodurch die Infektionen nicht erkannt wurden [83].

Der ZPW ist, wegen seiner geringeren Reinfektionsrate von 10,4%, dem EPW mit einer Reinfektionsrate von 13,1% vorzuziehen [84]. Dieses Vorgehen beinhaltet, wie bereits angesprochen, die Implantation eines Spacers und bedarf einer vorherigen Kontrollpunktion vor Wiedereinbau.

Frangiamore und Kollegen untersuchten in ihrer Studie die Anwendbarkeit der MSIS-Kriterien zum Ausschluss einer PPI bei Patienten mit ausgebauter Prothese [85]. Ein Therapieversagen wurde durch die Kriterien von Diaz-Ledezma et al. bestimmt durch a) erneuter Eingriff aufgrund von persistierendem Infekt, b) Fistelbildung oder c) zunehmende Schmerzintensität nach Revisionseingriff [86]. Es wurde festgestellt, dass ein Therapieversagen nicht durch die MSIS-Kriterien erkannt wurde. Als eine mögliche Ursache käme eine zu geringe Antibiotika-Menge im Spacer-Zement in Frage, so dass manche Infekte nur unterdrückt, nicht aber vollständig beseitigt werden. Auch in unserer Studie erkannte AD bei den Patienten mit einliegendem Spacer den persistierenden Infekt nicht. Es ist jedoch zu beachten, dass sich in dieser Gruppe nur ein Infekt befand und die Anzahl an Patienten als gering anzusehen war. Es empfiehlt sich also die weitere Testung von AD in dieser speziellen Patientengruppe.

Im Verlauf wurden die MSIS-Kriterien durch die ICG modifiziert [50]. Diese Klassifikation basiert nunmehr auf der Meinung von 400 Experten aus insgesamt 52 Ländern.

In unserer Studie wurde die PPI sowohl anhand der MSIS-Kriterien definiert, als auch durch die der ICG. Anschließend wurde die Sensitivität und Spezifität von AD zum Nachweis einer PPI evaluiert. Damit schaffte unsere Studie auch erstmals einen direkten Vergleich der beiden Klassifikationen.

Insgesamt stimmten die beiden Klassifikationen bei 45 PPI mit ihrer Diagnose überein. Unstimmigkeit herrschte vor allem, wenn mehrere unterschiedliche Keime nachgewiesen wurden, der prozentuale Anteil an neutrophilen Granulozyten grenzwertig war (>65% aber noch <80%) oder nicht ausreichend Untersuchungsergebnisse vorlagen. In der AG war die Kongruenz besser und nur zwei Patienten unterschieden sich in ihrem Ergebnis. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die möglichen Cut-off Werte weiter geprüft werden müssten. Außerdem muss die Frage der Gewichtung des Keimnachweises geklärt werden.

4.4 Bewertung der gängigen Untersuchungen

Bei Verdacht auf eine PPI ist die serologische Kontrolle von BSG und CRP eine günstige und schnelle Untersuchung. Beide Untersuchungen erreichen zusammen eine Sensitivität von 96% [64]. Die geringe Spezifität von 59% [64] wird durch mögliche inflammatorische Begleiterkrankungen verursacht [87]. Die BSG wurde aus diesen Gründen in der BGU nicht standardmäßig untersucht und wurde in unserer Studie nicht berücksichtigt. Auch Bonanzinga et al. verzichteten in ihrer Studie auf die Bestimmung der BSG [75]. Anders als das CRP bleibt die BSG nach einer Operation über einen längeren Zeitraum erhöht und besitzt in endoprothetischen Fachkreisen nur einen geringen Stellenwert für die Diagnose einer PPI [61, 88].

Bei Verdacht auf eine PPI stellt die Gelenkpunktion die einzige Möglichkeit dar, schon präoperativ die Diagnose PPI mit erhöhter Sicherheit stellen zu können und wird auch durch die American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) empfohlen [89]. Eine Analyse der so gewonnenen Synovialflüssigkeit offenbart einen genaueren Einblick in die intraartikulär ablaufenden Prozesse.

Besonderes Interesse gilt hier der Anzahl an weißen Blutzellen (Leukozyten) und dem ANG. Für die Leukozyten, als auch dem ANG, werden je nach betroffenem Gelenk unterschiedliche Grenzwerte beschrieben [29, 90, 91]. In den ersten Wochen nach einer Operation kann es zu falsch-positiven Ergebnissen kommen, wenn die Cut-off Werte nicht an die physiologischen Heilungsprozesse angepasst werden [92].

Sowohl in den MSIS- als auch den ICG-Kriterien gilt der Keimnachweis (\geq zwei Erreger bzw. zwei phänotypisch identische Keime) als ein sicheres Definitionskriterium für eine PPI [48, 50]. In unserer Studie war es das häufigste Kriterium, das zur Diagnose PPI führte.

Trampuz et al. beobachteten in ihrer Studie für die native Inokulation von Keimen aus Gelenkpunktionen lediglich eine Sensitivität von 56,3% [38]. Somit konnte nur bei jeder zweiten PPI präoperativ ein Keim nachgewiesen werden. Auch in unserer Studie konnte durch die Punktion nur in knapp der Hälfte aller

4. Diskussion

Fälle (23/48 und 24/50) ein Keim nachgewiesen werden. Auch intraoperativ misslingt der Keimnachweis mitunter, sodass in 2-18% der Fälle kein Keim nachgewiesen werden konnte [93-97].

Mehrere Faktoren können falsch-negative Kulturen verursachen. Vor allem bei low-grade Infekten kann davon ausgegangen werden, dass sich durch sessiles Wachstumsverhalten und geringe Teilungsraten, nur eine geringe Anzahl – wenn überhaupt - an Erregern in der Synovialflüssigkeit befindet.

Durch die Kultivierung von mehreren intraoperativ gewonnenen Gewebeproben versuchte man diese Unzulänglichkeit auszugleichen. Gleichzeitig wurde eine verlängerte Inkubationszeit von 14 Tagen gewählt, um auch Keime mit geringer Teilungsrate nachzuweisen [69, 70]. Auch Schäfer et al. und Neut et al. wiesen eine Verbesserung der Sensitivität (von 64% auf 77%) nach, wenn die Gewebekulturen für 14 Tage bebrütet wurden [98, 99]. Zu bedenken ist jedoch, dass es durch eine verlängerte Bebrütungszeit gleichzeitig zu vermehrten Kontaminationen und somit falsch-positiven Ergebnissen kommen kann [98].

Gleichzeitig bietet die physiologische Hautflora ein natürliches Reservoir für falsch-positive Ergebnisse. Durch eine chirurgische Desinfektion und einer unter sterilen Bedingungen ablaufenden Punktion, kann das Kontaminationsrisiko zwar reduziert, aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden. So kommt es laut Literatur trotzdem in 5-37% der Fälle zu einer Kontamination [100-105].

In der Medizin gilt in vielen Bereichen die histopathologische Beurteilung von Gewebeschnitten als ein endgültiges Diagnosekriterium. Bei der Einheilung von Prothesen bildet sich eine neue Gelenkkapsel (Neosynovia) und eine Grenzschicht zwischen Prothesenschaft und Knochen (periprothetische Membran). Beide Strukturen können histopathologisch untersucht werden und in vier Membran-Typen eingeteilt werden [32]. Morawietz et al. beschrieb eine Befundungs-Reliabilität von 85% bei drei unterschiedlichen Untersuchern [32]. In unserer Studie wurde die PPI nur in 8-12,5% der Fälle eindeutig als ein Infekt-Typ diagnostiziert. Mit rund 30% deutete eine als Misch-Typ beschriebene Gewebeprobe wesentlich häufiger auf eine PPI hin. Wir schließen uns der Meinung von Parvizi et al. an, wonach die Effektivität der pathologischen Einteilung in

Frage gestellt werden muss [106]. Im Zuge dieser Ergebnisse muss auch die teilweise geforderte präoperative Gewebeprobenentnahme durch eine Arthroskopie oder in einem „mini-offenen“ Verfahren kritisch hinterfragt werden. Die Qualität der histopathologischen Beurteilung verschafft keinen diagnostischen Vorteil, wohingegen das Infektionsrisiko durch eine solche Untersuchung potentiell steigt. Aus diesen Gründen sehen wir derzeit keinen Anlass eine solche Diagnostik großflächig durchzuführen.

Wie auch bei der Arbeit von Sigmund et al. wurde der Leukozyten-Esterase Test (LE) in unserer Studie nicht durchgeführt [76]. Als Bestandteil der ICG-Klassifikation besteht die Möglichkeit in dieser Gruppe potentielle PPI übersehen zu haben. In der Studie von Parvizi et al. erreichte LE eine Sensitivität von 80,6% [107]. Deirmengian et al. hingegen zeigten, dass AD dem LE bei der Erkennung von PPI überlegen ist [54]. Der Test ist jedoch sehr kostengünstig und kann intraoperativ schnell abgelesen werden. Zusätzlich zeigt der LE eine hohe Korrelation zur Leukozytenzahl und dem ANG. So könnte er bei der präoperativen Gelenkpunktion eingesetzt werden, wenn die Menge an aspirierter Synovialflüssigkeit nicht für eine umfangreiche Zellanalyse ausreicht.

Um eingebaute Prothesen kann sich mit der Zeit eine Hülle aus metabolisch wenig aktiven Erregern (Biofilm) bilden. Nach Explantation der Prothesenteile kann dieser Biofilm gelöst und mikrobiologisch untersucht werden (Sonikation). Trampuz et al. ermittelten hierfür eine Sensitivität von 78,5%, welche die von Gewebe- (60,8%) und Synovialflüssigkeitskulturen (56,3%) eindeutig übertrifft [38]. Er konnte zusätzlich noch beobachten, dass eine Antibiotikatherapie die Sonikation weniger beeinflusst als die Kulturen aus Gewebeproben oder Synovialflüssigkeit. Ein Nachteil der Methode ist, dass sie erst postoperativ die Frage einer PPI klärt. Trotzdem empfiehlt sich, aufgrund ihrer hohen Sensitivität gegenüber den anderen Kulturnachweisen, bei Verdacht auf PPI die Sonikation der explantierten Prothesenteile standardmäßig durchzuführen. Generell kann es auch hier zu Kontaminationen kommen. Die Kontaminationswahrscheinlichkeit wurde bis dato jedoch noch nicht untersucht.

4.5 Bewertung der Biomarkermethode

Der Nachweis einer PPI anhand eines spezifischen Proteins in der Synovialflüssigkeit gilt in der Literatur derzeit als Hoffnungsträger [51, 57, 108]. Die „körpereigene Abwehr“ produziert in den Synovialzellen eines jeden Gelenkes Proteine, die lokal bakteriolytisch gegen Pathogene vorgehen. Der qualitative Nachweis dieser sogenannten Biomarker, bzw. deren quantitativen Konzentrationsbestimmung mittels ELISA, kann als weitere Untersuchung bei Verdacht auf eine PPI herangezogen werden. Des Weiteren kann der Nachweis auch quantitativ in Form von Schnelltests intraoperativ erfolgen [107]. Deirmengian et al. ermittelten bereits mögliche Biomarker für den Nachweis von PPI [51]. In mehreren Studien kristallisierte sich das Protein AD als potentiell bester Biomarker im Nachweis von PPI heraus [57]. Mit einer Sensitivität und Spezifität von annähernd 100% präsentiert es sich in einigen Literaturquellen als vielversprechendes Diagnosewerkzeug für PPI. Außerdem konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass AD bei einer Vielzahl von Erregern als Biomarker eingesetzt werden kann [109].

AD wurde auch in weiteren Studien untersucht, in denen entweder die MSIS- [54, 56, 58, 76] oder ICG-Klassifikation [75] zur Definition einer PPI herangezogen wurden. Dieser Umstand ermöglicht einen Vergleich zu ziehen und war gleichzeitig der Anlass unserer Studie AD anhand beider Klassifikationen für den klinischen Alltag in einer unabhängigen Studie neu zu evaluieren.

Die Konzentrationsbestimmung von AD erfolgt mithilfe eines ELISA. Darauf basiert auch der von Deirmengian et al. entwickelte Synovasure®-Test-Kit (CD Diagnostics, Claymont US). Fasst man die bereits durchgeführten Studien zusammen, so erreicht AD insgesamt eine Sensitivität von 98,5% und eine Spezifität von 96,5% [55, 56, 58, 75]. Dieses erstaunliche Ergebnis wird in einem Patientenkollektiv erreicht, in dem zum Teil Patienten mit Immunerkrankungen und bereits durchgeführter Antibiotikatherapie vertreten sind [75]. Ein- und Ausschlusskriterien der einzelnen Studien unterscheiden sich teils deutlich. In *Tabelle 13* werden diese je nach Studie aufgeführt.

4. Diskussion

Tabelle 13 - Auflistung der einzelnen Studien bezüglich AD einschließlich der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien

Studie	Klassifikation PPI	Autoimmunerkrankungen	Antibiotikatherapie	Metallose	Spacer
Deirmengian et al. [57]	MSIS	+	+	-	-
Bingham et al. [56]	modifizierte MSIS	-	-	-	+
Deirmengian et al. [54]	MSIS	+	+	-	-
Deirmengian et al. [55]	MSIS	+	+	+	-
Frangiamore et al. [58]	MSIS (ohne Leukozyten & ANG)	+	-	-	+
Bonanzinga et al. [75]	ICG	+	+	-	-
Sigmund et al. [76]	ICG	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
BGU	MSIS/ICG	+	+	+	+

+ = in Studie eingeschlossen; - = nicht in Studie erfasst; k.A. = keine Angabe verfügbar

In Fachkreisen wird die Literatur bezüglich AD als abhängig gewertet. Der Autor Carl Deirmengian hält Aktienanteile von CD Diagnostics. CD Diagnostics ist gleichzeitig der Produzent des Synovasure®-Test Kit. Auch andere Autoren zu diesem Thema besitzen Aktienanteile oder erhielten finanzielle Zuwendungen von CD Diagnostics. Unsere Arbeit stellt neben der von Sigmund et al. die erste Single Center Studie dar, die AD unabhängig testet.

In unserer Studie erfüllte AD die hohen Erwartungen, die durch andere Studien proklamiert wurden, nicht [54-58, 75]. Definierte man die PPI anhand der MSIS-Kriterien, so wies AD die Infektion nur mit einer Sensitivität von 65,3% und einer Spezifität von 87,9% nach. Im Vergleich zu den bereits veröffentlichten Studien ist das das schlechteste dokumentierte Ergebnis für diesen Biomarker. Betrachtete man nur die Fälle, die durch einen Keimnachweis (Major-Kriterium) als PPI

gewertet wurden, so bestätigte sich dieses Ergebnis erneut. Innerhalb von Minor-Kriterien verbesserte sich die Sensitivität auf 81,8%, wohingegen die Spezifität auf 84,7% zurückging.

Innerhalb der PPI gemäß ICG verbesserte sich die Sensitivität und Spezifität auf Werte von 70% und 88,9%. Bei den Fällen, die nur durch ein Major-Kriterium definiert wurden, liegt die Sensitivität bei 67,5%, die Spezifität bei 86,7%, wohingegen sie unter Minor-Kriterien auf 83,3% bzw. 86,5% anstieg.

Generell wird der Keimnachweis in beiden Klassifikationen schwerer gewichtet als laborchemische Untersuchungen. Die Minor-Kriterien dienen lediglich dazu einen Infekt bei ausbleibendem Keimnachweis durch zusätzliche Untersuchungen hinreichend zu beschreiben. In Bezug auf diese Minor-Kriterien unterscheiden sich die beiden Klassifikationen jedoch. Während die MSIS-Klassifikation den Nachweis von Eiter als Minor-Kriterium aufführt, ist es in der ICG-Klassifikation nicht mehr vertreten. Dafür wird der LE-Teststreifen als Minor-Kriterium geführt und kann die laborchemisch ermittelte Anzahl an Leukozyten ersetzen. Außerdem unterscheiden sich die beiden Klassifikationen in ihren Cut-off Werten. So wird durch die ICG-Kriterien ein höherer ANG gefordert und erstmalig zwischen akutem und chronischem Infekt unterschieden [48, 50]. In unserer Studie zeigte sich, dass AD eine PPI gemäß Minor-Kriterien besser nachwies, als wenn die Diagnose PPI aufgrund eines Major-Kriteriums gestellt wurde. Die getrennte Auswertung von AD zwischen Major- und Minor-Kriterien war zwar nur statistisch, erweckt aber den Eindruck, dass der Einsatz von AD bei möglichen low-grade Infektionen - ohne Keimnachweis – nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Es eröffnete sich die Möglichkeit AD in einer weiteren Patientengruppe zu testen. Im klinischen Alltag kann die Menge an aspirierter Synovialflüssigkeit je nach Patient und Gelenk stark variieren. Aus diesem Grund konnten nicht immer alle Untersuchungen durchgeführt werden. Um AD unter Optimalbedingungen zu testen, filterten wir die Punktionen mit ausreichenden Untersuchungen heraus. Durch dieses Vorgehen wollten wir verhindern, dass mögliche Infektionen durch unzureichende Untersuchungen nicht erkannt wurden.

Aber auch unter den optimierten Bedingungen konnte AD nicht die in der Literatur proklamierte hohe Sensitivität und Spezifität erfüllen. Größtenteils verschlechterte sich die Sensitivität sogar, wohingegen die Spezifität leicht zulegen konnte.

Die beste Sensitivität hatte AD bei PPI, die bereits präoperativ als PPI erkannt wurden. Diese erreichte 100% (MSIS-Kriterien) und 91% (ICG-Kriterien), die Spezifität belief sich auf 84% und 85%.

Bei einer solchen Ergebnisvielfalt muss der Einsatz von AD kritisch hinterfragt werden. AD ist mit solch einer Nachweisgenauigkeit einer PPI den bereits etablierten Methoden, wie der zytologischen Analyse der Synovialflüssigkeit oder der mikrobiologischen Inokulation, nicht überlegen. Es gleicht der von Deirmengian et al. festgestellten Sensitivität des LE-Teststreifen (69%), nicht jedoch dessen Spezifität von 100% [54]. Während es bei unstrittigen Fällen sehr gut abschneidet, gewinnt der behandelnde Arzt bei schwierig zu diagnostizierenden low-grade Infektionen keine valide, zusätzliche Aussage.

Bis dato verzeichnete AD in den durchgeführten Studien, neben der hohen Sensitivität, auch eine sehr gute Spezifität von 95-100% ([54, 56-58]. Mit Werten zwischen 84-89% kommt AD in unserer Studie diesen Erwartungen nicht nach. Eine hohe Rate an falsch-positiven Ergebnissen bedingt ein solches Ergebnis. Speziell periimplantärer Abrieb steht im Verdacht eine Erhöhung des AD hervorzurufen. Durch Metallteilchen ausgelöste Entzündungsreaktionen könnten möglicherweise die Synovialzellen zur AD-Produktion anregen und zu falschen Ergebnissen führen. Eine solche Vermutung stellten auch Bingham et al. in ihrer Arbeit auf [56].

Der Einsatz von AD bei Patienten mit Metallabrieb (Metallose) wurde bereits in der Studie von Deirmengian et al. [55] untersucht. Unter den fünf falsch-positiven AD-Werten fallen drei in die Gruppe der Metallose. Deirmengian et al. empfahlen deshalb die zusätzliche Bestimmung der CRP-Konzentration in der Synovialflüssigkeit. Diese Untersuchung wurde in der BGU erst seit Juni 2016 zusätzlich durchgeführt und konnte in unserer jetzigen Studie noch nicht ausreichend berücksichtigt werden.

Insgesamt wurde bei neun der AD als falsch-positiv klassifizierten Patienten histopathologisch ein Abrieb-Typ beschrieben. Hiervon konnte jedoch bei vier Patienten keine Zellzahlanalyse der Synovialflüssigkeit angefertigt werden. Vier weitere Patienten hatten ≥ 3.000 Leukozyten/ μl und bei dem neunten Fall wurden intraoperativ mehrere unterschiedliche Keime nachgewiesen, das ihn gemäß MSIS zu einer PPI werden ließ.

In einigen Fällen folgte nach der Punktion kein Revisionseingriff, sodass keine histopathologische Aussage getroffen werden konnte.

4.6. Bewertung AD bei einliegendem Spacer

Der ZPW wird in Fachkreisen noch immer als Goldstandard gesehen. Mit einer Erfolgsrate zwischen 80-90% übertrifft es die des einzeitigen Prothesenwechsels von rund 83% [40, 41, 110]. Vor allem bei low-grade Infektionen empfiehlt sich dieses Vorgehen, um ein optimales Langzeitergebnis zu erzielen. Im Verlauf der Therapie muss der Infektstatus bei einliegendem Spacer geklärt werden, um den richtigen Zeitpunkt des Wiedereinbaus klären zu können. Diese Situation ist somit im klinischen Alltag hoch relevant.

Lediglich Frangiamore et al. beinhaltet diese Patientengruppe in seiner Studie [58]. Unter den Patienten mit Spacer erreicht AD gerade einmal eine Sensitivität von 67%. Dieses Ergebnis ist bis dato das schlechteste das in der Literatur beschrieben wurde. Großen Einfluss auf das Ergebnis hat zweifelsfrei die Tatsache, dass sich unter den 35 Spacer-Patienten nur 3 PPI fanden. Einer der drei Patienten hatte als einziger Patient der Studie ein falsch-negatives Ergebnis.

Mit insgesamt 39 Patienten mit einliegendem Spacer, ähnelt unsere Fallzahl der von Frangiamore et al. [58]. Von den zwei persistierenden PPI wurde durch AD jedoch nur eine richtig erkannt.

Dazu kam ein falsch-positives Ergebnis. Bei diesem falsch-positiven Fall fehlte jedoch die zytologische Analyse der Synovialflüssigkeit. Von Seiten der Histopathologie wurde ein Abrieb-Typ beschrieben, wohingegen die Sonikation den

Nachweis einer Besiedelung mit dem Keim *Staphylococcus epidermidis* aufdeckte. Die definitive Diagnose konnte somit nicht endgültig geklärt werden. Eine Kontamination der Sonikations-Probe ist also ebenso möglich wie die Tatsache, dass eine PPI durch fehlende Untersuchungsergebnisse nicht entdeckt wurde.

Es empfiehlt sich somit weitere Studien für diese Patientengruppe anzustreben, um den Einsatz von AD besser abschätzen zu können.

Bei Patienten mit Spacern handelt es sich um eine hochrelevante und zugleich komplizierte Patientengruppe. Frangiamore et al. untersuchten diese Konstellation in einer weiteren Studie [85]. In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass nach Spacerimplantation die Cytokine der Gelenkflüssigkeit in ihrer Konzentration abnehmen und sich ihre Sensitivität/Spezifität gegenüber PPI verschlechtert. Als mögliche Ursache hierfür kämen die Effekte des Zementantibiotikums auf den Erreger in Frage, welche die Erregerlast senken und damit die Cytokin-Antwort reduzieren könnten [83, 85]. Das gleiche Prinzip könnte auch für AD zutreffen. Allerdings müsste man dafür, wie bereits erwähnt, weitere Studien mit dieser Patientengruppe anstreben.

4.7. Vergleichbarkeit der Studien

Mit Einführung der MSIS-Kriterien können die Ergebnisse verschiedener Studien mittlerweile besser miteinander verglichen werden. Trotzdem kam es zu unterschiedlichen Modifikationen der MSIS- und ICG-Kriterien innerhalb von bereits durchgeführten Studien.

Sigmund et al. mussten zum Beispiel komplett auf die Zellanalyse der Synovialflüssigkeit verzichten. Diese war klinisch nicht standardmäßig durchgeführt worden. Auch wenn hier weiterhin 3/5 Minor-Kriterien der ICG-Kriterien (Serum-CRP, ein positiver Keimnachweis, positive Histopathologie) erfüllt werden mussten, besteht die Gefahr, dass durch die Ergebnisse einer zytologischen Analyse weitere PPI hätten aufgedeckt werden können.

4. Diskussion

Bei Frangiamore et al. wurde die gleiche Modifikation für die MSIS-Kriterien angewendet. Auch hier wurde die zytologische Analyse der Synovialflüssigkeit nicht durchgeführt. Somit besteht in dieser Studie ebenso der Verdacht nicht alle PPI entdeckt zu haben.

Bingham et al. passten die MSIS-Kriterien entsprechend den durchgeführten Untersuchungen an. Bei einigen Patienten konnten keine histopathologischen Proben gewonnen werden. Diese Fälle wurden im Verlauf bereits bei 3/6 positiven Minor-Kriterien als PPI gewertet. Die Ergebnisse von so modifizierten Studien lassen sich schwieriger miteinander vergleichen, nichtsdestotrotz ist solch eine Vorgehensweise im klinischen Alltag mitunter notwendig.

In wieweit unsere Studie valide Ergebnisse zeigte, kann durch einen weiteren Vergleich deutlich gemacht werden. Hierzu betrachtet werden die Angaben aus anderen Studien bezüglich deren Keimnachweise.

Bonanzinga et al. konnten bei 93,1% der PPI (27/29) auch einen Keim nachweisen. Frangiamore et al. konnte präoperativ bereits 87,5%, intraoperativ dann bei allen PPI einen Keimnachweis erbringen. Eine solch hohe Anzahl an Erregernachweisen bildet ein auffallend gutes Ergebnis. In der Literatur kann der kulturelle Erregernachweis auch Werte um 56% einnehmen [38]. In unserer Studie konnte bei 93,75% (45/48) bzw. bei 80% (40/50) der PPI ein Keim nachgewiesen werden. Damit lagen wir diesbezüglich mit den anderen Studien gleichauf.

Bei Betrachtung des Patientenkollektivs fällt eine Tatsache auf. Bei den Revisionseingriffen der BGU handelt es sich zum Großteil um mehrfach voroperierte und bereits revidierte Endoprothesen. Diese Konstellation unterscheidet sich von den mehrheitlich primär-infizierten Fällen von Frangiamore et al. [58].

Außerdem griffen Deirmengian et al. in ihrer Studie zum Teil auf bereits in anderen Studien untersuchte Patienten zurück [54]. Diese erneute Testung ist zwar in einem „wissenschaftlichen“ Setting legitim, jedoch in einer Testung auf die Anwendbarkeit im klinischen Alltag nicht verwertbar.

Um solche Unzulänglichkeiten der Vergleichsmethoden auszugleichen, wären weitere Ergänzungen der Klassifikationen sinnvoll. Die ICG-Kriterien unter-

scheiden bereits bei den Cut-off Werten von Leukozytenzahl und ANG zwischen akutem und chronischem Infekt [50]. Eine solche Unterteilung müsste aber auch für andere Konstellationen eingeführt werden. Wie bereits erwähnt und von Frangiamore et al. beschrieben, eignet sich die derzeitige MSIS-Klassifikation nicht als Definitionskriterium einer persistierenden Infektion nach einem Revisionseingriff [85]. Man müsste also eine weitere Unterteilung bzw. eine eigene Definition für Patienten mit einliegendem Spacer einführen, die bei diesen die PPI besser beschreibt. Auch bei mehrfach revidierten Prothesen würde es sich anbieten weitere Untersuchungen durchzuführen, um in diesem Fall die Diagnostik einer PPI voranzubringen.

4.8. BG-Kriterien

Die BG-Kriterien haben ihren Ursprung darin, die Wahrscheinlichkeit eines zugrunde liegenden Infekts präoperativ frühzeitig zu evaluieren und haben sich an der aktuell publizierten Evidenz – insbesondere im Hinblick auf AD – orientiert [51, 54-58]. Die beiden Komponenten aus AD-Bestimmung und der zytologischen Analyse von Synovialflüssigkeit überzeugen durch eine einfache Durchführung. Beide Tests benötigen nur geringe Mengen an Punktat und weisen bei korrekter Durchführung praktisch keine Kontaminationsrisiken auf. Demgegenüber steht der mikrobiologische Keimnachweis, der noch immer als Goldstandard für die Definition der PPI angesehen wird. Jedoch gelingt dieser präoperativ nur in einer unzureichenden Anzahl und birgt die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen durch Kontamination (Probenentnahme, Transport und Inokulation). Als intraoperativer Parameter ist er für die endgültige Diagnosestellung und zielgerichtete antibiotische Therapie auch weiterhin unentbehrlich und wird durch neuere Verfahren (insbesondere der Sonikation) sinnvoll ergänzt [111]. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen aber einen neuen Ansatzpunkt. So erkannten die BG-Kriterien präoperativ bereits bei 39-42% (19/48 – 21/50) die zugrunde liegenden PPI. Sie erkannten damit präoperativ in etwa genauso viele PPI wie die ICG-Kriterien (22/50), benötigen aber keine Serum-CRP Bestimmung und mikrobiologische Proben. Im Vergleich zu den 15 präoperativ ermittelten PPI der MSIS-Kriterien (15/48) konnten die BG-Kriterien in dieser Gruppe noch vier weitere PPI nachweisen. Somit legitimiert sich deren Einsatz unserer Meinung nach bei geringer Menge an aspirierter Synovialflüssigkeit.

4.9. Fazit

Durch die Aufarbeitung der momentanen Literatur, in Verbindung mit der Auswertung unserer Studienergebnisse ziehen wir folgende Schlussfolgerungen:

Die Sensitivität und Spezifität von AD erreicht mit gerade einmal 61-64% und 81-87% nicht die in der Literatur angegebenen Werte. Mit diesem Ergebnis erzielte es keine signifikant besseren Ergebnisse als die zytologischen bzw. mikrobiologischen Untersuchungen. Eine standardmäßige Empfehlung zur Bestimmung von AD im Rahmen der Diagnostik einer PPI ergibt sich somit nicht. Einzig bei geringen Mengen an aspirierter Synovialflüssigkeit kann der Test zusammen mit der zytologischen Analyse die mikrobiologischen Untersuchungen gegebenenfalls ersetzen, da er mit einer geringeren Probenmenge durchgeführt werden kann.

Die BG-Kriterien kombinierten AD mit der zytologischen Analyse und konnten dadurch präoperativ mehr PPI nachweisen als die MSIS-Kriterien und in etwa genauso viele wie die ICG-Kriterien. Mit gerade einmal drei Parametern sind die BG-Kriterien wesentlich überschaubarer und weniger invasiv als die fünf bis sechs geforderten, zum Teil unterschiedlich gewerteten Parameter der MSIS- und ICG-Definition.

Demgegenüber ermöglicht die MSIS- bzw. ICG-Klassifikation eine wissenschaftliche Basis, anhand derer die PPI einheitlich bestimmt werden kann und Ergebnisse miteinander verglichen werden können. Jedoch sei an dieser Stelle nochmals auf die generelle Einschränkung der Sensitivität und Spezifität der mikrobiologischen und histopathologischen Untersuchung hingewiesen.

Zusätzlich müssen die Kriterien aber auch für PPI nach Revisionseingriffen ausgeweitet werden. Speziell für Verlaufskontrollen bei einliegendem Spacer findet sich noch keine Definition, obwohl diese Situation bei ZPW unabdingbar ist.

Durch die unterschiedlichen Major- und Minor-Kriterien wurden MSIS-negative Fälle zu PPI gemäß ICG und umgekehrt. Welche Definition eine PPI letztendlich hinreichend beschreibt, kann nicht gesagt werden und bedarf weiterer Stu-

4. Diskussion

dien. Es würde sich dabei eine sogenannte Faktoren-Analyse anbieten. Durch eine solche Analyse könnten die aussagestärksten Untersuchungen benannt werden. Darauf aufbauend ließe sich ggf. auch ein systematischer Algorithmus entwickeln, der je nach aspirierter Gelenkflüssigkeit die optimalen, durchzuführenden Untersuchungen aufzeigt.

Eine bis dato noch nicht untersuchte Patientengruppe stellen die PPF dar. Ist ein inadäquates Trauma Ursache der PPF, so ist der Verdacht einer zugrunde liegenden low-grade Infektion unbedingt abzuklären. Hintergrund für diese Überlegung ist die Hypothese, dass durch einen solchen chronischen Infekt eine sukzessive Lockerung der einliegenden Prothese entsteht und hierdurch die Entstehung einer Fraktur aufgrund einer veränderten Krafteinwirkung begünstigt wird. Inwieweit AD bei diesen Fällen einsetzbar ist, müsste durch entsprechende Studien geklärt werden.

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiv erhobenen Studie wurde die Sensitivität und Spezifität von AD zur Erkennung einer PPI untersucht. Dazu wurden die Ergebnisse von 355 Hüft- und Kniegelenkspunktionen ausgewertet und zusammen mit den intraoperativen Untersuchungen gemäß der MSIS- und ICG-Klassifikation ausgewertet.

Demnach wurden durch die MSIS-Kriterien 48 Gelenke als PPI klassifiziert. Mit insgesamt 32 richtig-positiv erkannten Fällen erreichte AD in dieser Gruppe eine Sensitivität von 66,7%. Die Spezifität lag mit 36 falsch-positiven Fällen bei 88,3%. Die beste Sensitivität in dieser Klassifikation zeigte AD, wenn nur PPI gemäß Minor-Kriterien gewertet wurden. So erreichte AD eine Sensitivität und Spezifität von 81,8% und 85,0%.

Die ICG-Kriterien klassifizierten insgesamt 50 PPI. Die Sensitivität von AD betrug 70%, wohingegen die Spezifität 89,2% erreichte. Auch hier wurde die höchste Sensitivität bei PPI gemäß ICG-Minor-Kriterien erreicht und betrug 86,2%, zusammen mit einer Spezifität von 86,8%.

Der klinische Alltag bei der Diagnostik von PPI wurde durch die Stammgruppe aus 355 Patienten sehr gut abgebildet. Um eine optimale wissenschaftliche Ausgangssituation zu schaffen, wurden in einer zweiten Gruppe nur Patienten zugelassen, bei denen alle geforderten Untersuchungen (Serum-CRP, zytologische und mikrobiologische Analyse der Synovialflüssigkeit, Sonikation, mikrobiologische und histopathologische Untersuchung von intraoperativ entnommenen Gewebeproben) durchgeführt worden waren. Diese angepasste Gruppe umfasste insgesamt 112 Patienten, wovon 24 bzw. 25 Patienten die Diagnose PPI erhielten.

Von den 24 unter MSIS-Kriterien als PPI diagnostizierten Fällen, erkannte AD 15 PPI. Zusammen mit zehn falsch-positiven Fällen erreichte AD demnach eine Sensitivität von 62,5% und eine Spezifität von 88,6%.

Gemäß ICG wurden 25 Fälle als PPI gewertet. Für AD ergab das eine Sensitivität von 64,0% und eine Spezifität von 89,7%.

5. Zusammenfassung

Damit konnten die in der Literatur angegebenen Vorhersagewerte von AD ebenfalls nicht erreicht werden.

Durch das Studiendesign konnte zusätzlich erstmalig die MSIS- mit denen der ICG-Kriterien verglichen werden. Hier zeigte sich, dass sich die beiden Klassifikationen in acht Fällen unterschieden. Alle drei Patienten, die MSIS-positiv, aber ICG-negativ waren, hatten in mehreren Abstrichen bzw. der Sonikation jeweils unterschiedliche Erreger. Damit waren sie gemäß MSIS Major-Kriterium eine PPI. Die anderen Untersuchungen zeigten keine Anzeichen einer Infektion, sodass die ICG-Kriterien nicht erfüllt wurden.

Die ICG-Kriterien werteten fünf Patienten als PPI, die durch MSIS nicht als infiziert gewertet werden konnten. Hier waren bei drei Fällen nicht alle Untersuchungen durchgeführt worden, sodass eine abschließende Beurteilung nicht möglich war. Den anderen beiden Fällen war gemein, dass sie zwar für eine eindeutige Klassifikation genug Untersuchungen aufwiesen, jedoch nur in drei Untersuchungen infektverdächtige Werte zeigten.

Bei der Unterteilung zwischen prä- und postoperativ gestellter Diagnose zeigte sich, dass sowohl die MSIS- als auch die ICG-Kriterien eine infizierte Endoprothese in nur 31,3% (15/48) bzw. 44% (22/50) der Fälle vor dem Revisionseingriff erkannten. Die meisten Diagnosen konnten erst postoperativ eindeutig gestellt werden.

In der BGU wurde zur Abschätzung der Infektionswahrscheinlichkeit eigene Kriterien verwendet, in denen AD neben der zytologischen Analyse der Synovialflüssigkeit (Leukozytenzahl und prozentualer Anteil an neutrophilen Granulozyten) zum Einsatz kam. Wesentlicher Ansatz dabei war einen im klinischen Alltag praktikablen Ansatz zur Früherkennung einer PPI zu etablieren und invasivere Diagnostik in Form von beispielsweise arthroskopischen Gewebebiopsien zu verhindern. Speziell in Bezug auf die histopathologische Beurteilung der Synovia zeigte sich eine fehlende Aussagekraft. Allein die Bestimmung dieser drei Parameter ermöglichte es präoperativ annähernd so viele Infekte richtig zu prognostizieren, wie es die ICG-Kriterien präoperativ taten. Gegen-

5. Zusammenfassung

über den MSIS-Kriterien zeigten die BG-Kriterien bei einem frühzeitigen Nachweis von PPI sogar eine leichte Überlegenheit in vier Fällen.

In unserer Studie konnte AD nicht die in der Literatur beschriebene Sensitivität und Spezifität erreichen. Die Diagnose einer PPI kann demnach nicht nur auf der Bestimmung von AD basieren. Wie die BG-Kriterien jedoch zeigten, kann AD die präoperative Diagnostik einer PPI unterstützen und es empfiehlt sich diesbezüglich weitere Studien anzustreben.

III. Literaturverzeichnis:

1. Korf H.W., S.T.H., *Anatomie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*. Steinkopff Verlag. Vol. 10. Auflage. 2007.
2. H., L., *Lehrbuch Anatomie*. Elsevier, Urban und Fischer Verlag. Vol. 6. Auflage. 2003. 189-195.
3. Gänsslen A., O.H.J., *CME Weiterbildung; zertifizierte Fortbildung*. Chirurg, Springer Verlag, 2011. **82**: p. 1133-1150.
4. Benninghoff A., D.D., *Anatomie*. Elsevier Urban & Fischer. 2004.
5. Claes, L., *AE-Manual der Endoprothetik Hüfte und Hüftrevision*. 2012, Berlin Heidelberg [u.a.]: Springer. XVI, 599 S.
6. Malchau, H., et al., *The Swedish Total Hip Replacement Register*. J Bone Joint Surg Am, 2002. **84-A Suppl 2**: p. 2-20.
7. Boecker W., D.H., Heitz P., *Pathologie*. Elsevier Urban & Fischer. Vol. 10. Auflage. 2004. 1069-1070.
8. Wengler A., N.U., Mansky T., *Hüft- und Kniegelenkersatz in Deutschland und den USA - Auswertung deutscher und US-amerikanischer Krankenhauseinzelfalldaten von 2005 bis 2011*. Deutsches Ärzteblatt, 2014. **111**: p. 23-24.
9. Hirschmann, M.T., *Auswirkungen des demographischen Wandels auf die Hüft- und Knie-Endoprothetik in einem Kantonsspital*, in *Schweiz med Forum*. 2009. p. 869-870.
10. Braun, D.B., *Knie- und Hüft- (Total-) Endoprothesen 2008 bis 2012 - Eine Analyse mit hkk-Routinedaten*, in *hkk erste Gesundheit*. 2013.
11. (DGOOC), L.d.D.G.f.r.O.d.u.O.d.C. and u.d.B.d.A.r.f.r.O.d. (BVO). *AWMF online - S3-Leitlinie Orthopädie: Koxarthrose*. 2009; Available from: http://www.leitliniensekretariat.de/files/MyLayout/pdf/033-001l_S3_Koxarthrose_2009-11.pdf.
12. Sendtner, E., D. Boluki, and J. Grifka, *[Current state of doing minimal invasive total hip replacement in Germany, the use of new implants and navigation--results of a nation-wide survey]*. Z Orthop Unfall, 2007. **145**(3): p. 297-302.
13. Wirtz, D.C., *AE -Manual der Endoprothetik - Knie*. 2011: Springer.
14. Pulido, L., et al., *Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors*. Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(7): p. 1710-5.
15. Berbari, E.F., et al., *Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(5): p. 1247-54.

III. Literaturverzeichnis:

16. Hossain, F., S. Patel, and F.S. Haddad, *Midterm assessment of causes and results of revision total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(5): p. 1221-8.
17. Renz N., T.A., *Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie*. Orthopädie & Rheuma, 2015. **18**(6): p. 20-28.
18. Maderazo, E.G., S. Judson, and H. Pasternak, *Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention*. Clin Orthop Relat Res, 1988(229): p. 131-42.
19. Hendrich C, F.L., Eulert J. , *Septische Knochen- und Gelenkchirurgie*. Springer, pp. 198–202, 2004.
20. Kurtz, S.M., et al., *Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89 Suppl 3**: p. 144-51.
21. Kong, L., et al., *Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis*. Int Wound J, 2016.
22. Berbari, E., et al., *Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis*. J Bone Joint Surg Am, 2010. **92**(11): p. 2102-9.
23. Gemmel, F., et al., *Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012. **39**(5): p. 892-909.
24. Palestro, C.J., C. Love, and T.T. Miller, *Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. **20**(6): p. 1197-218.
25. Cyteval, C., et al., *Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging*. Radiology, 2002. **224**(2): p. 477-83.
26. Magnuson, J.E., et al., *In-111-labeled leukocyte scintigraphy in suspected orthopedic prosthesis infection: comparison with other imaging modalities*. Radiology, 1988. **168**(1): p. 235-9.
27. Reinartz, P., et al., *Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(4): p. 465-70.
28. Fink, B., et al., *The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(7): p. 874-8.
29. Ghanem, E., et al., *Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2008. **90**(8): p. 1637-43.
30. Hughes, H.C., et al., *Microbiological diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective evaluation of four bacterial culture media in the routine laboratory*. Clin Microbiol Infect, 2011. **17**(10): p. 1528-30.

III. Literaturverzeichnis:

31. Hahn, M., et al., *[Histologic reactions of the bone-implant zone and cortical bone area after long-term hip replacement]*. Chirurg, 1992. **63**(11): p. 958-63.
32. Morawietz, L., et al., *Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane*. J Clin Pathol, 2006. **59**(6): p. 591-7.
33. Morawietz, L., et al., *[Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprostheses]*. Pathologe, 2004. **25**(5): p. 375-84.
34. Krenn, V., et al., *[Histopathologic diagnostics in endoprosthetics: periprosthetic neosynovialitis, hypersensitivity reaction, and arthrofibrosis]*. Orthopade, 2009. **38**(6): p. 520-30.
35. Langvatn, H., et al., *Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register*. Open Orthop J, 2015. **9**: p. 445-9.
36. AG., G., *Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration*. Science 1987;237:1588-95, 1987.
37. Ceri, H., et al., *The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(6): p. 1771-6.
38. Trampuz, A., et al., *Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection*. N Engl J Med, 2007. **357**(7): p. 654-63.
39. Gristina, A.G., *Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration*. Science, 1987. **237**(4822): p. 1588-95.
40. Jackson, W.O. and T.P. Schmalzried, *Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements*. Clin Orthop Relat Res, 2000(381): p. 101-5.
41. Younger, A.S., C.P. Duncan, and B.A. Masri, *Treatment of infection associated with segmental bone loss in the proximal part of the femur in two stages with use of an antibiotic-loaded interval prosthesis*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(1): p. 60-9.
42. Winkler, H., *Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft*. Int J Med Sci, 2009. **6**(5): p. 247-52.
43. Pietsch, M., et al., *[Temporary articulating spacer with antibiotic-impregnated cement for an infected knee endoprosthesis]*. Orthopade, 2003. **32**(6): p. 490-7.
44. Nieder E, B.R., Kerschbaumer F, Poisel S, *Revisionsalloarthroplastik des Hüftgelenks*. 1994. **Thieme**.
45. Nieder E, B.R., Kerschbaumer F, Poisel S, *Revisionsalloarthroplastik des Kniegelenks*. 1994. **Thieme**.

III. Literaturverzeichnis:

46. Osmon, D.R., et al., *Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2013. **56**(1): p. e1-e25.
47. Oussedik, S., et al., *Defining peri-prosthetic infection: do we have a workable gold standard?* J Bone Joint Surg Br, 2012. **94**(11): p. 1455-6.
48. Parvizi, J., et al., *New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society*. Clin Orthop Relat Res, 2011. **469**(11): p. 2992-4.
49. Wetters, N.G., et al., *Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty, 2012. **27**(8 Suppl): p. 8-11.
50. Parvizi, J., T. Gehrke, and I. International Consensus Group on Periprosthetic Joint, *Definition of periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty, 2014. **29**(7): p. 1331.
51. Deirmengian, C., et al., *Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(8): p. 2017-23.
52. Greenwald, G.I. and T. Ganz, *Defensins mediate the microbicidal activity of human neutrophil granule extract against Acinetobacter calcoaceticus*. Infect Immun, 1987. **55**(6): p. 1365-8.
53. Hazlett, L. and M. Wu, *Defensins in innate immunity*. Cell Tissue Res, 2011. **343**(1): p. 175-88.
54. Deirmengian, C., et al., *The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(1): p. 198-203.
55. Deirmengian, C., et al., *Combined measurement of synovial fluid alpha-Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection*. J Bone Joint Surg Am, 2014. **96**(17): p. 1439-45.
56. Bingham, J., et al., *The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2014. **472**(12): p. 4006-9.
57. Deirmengian, C., et al., *Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived?* Clin Orthop Relat Res, 2014. **472**(11): p. 3254-62.
58. Frangiamore, S.J., et al., *alpha-Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test?* J Arthroplasty, 2016. **31**(2): p. 456-60.
59. Greidanus, N.V., et al., *Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation*. J Bone Joint Surg Am, 2007. **89**(7): p. 1409-16.
60. Parvizi, J. and C.J. Della Valle, *AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee*. J Am Acad Orthop Surg, 2010. **18**(12): p. 771-2.

III. Literaturverzeichnis:

61. Del Pozo, J.L. and R. Patel, *Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints*. N Engl J Med, 2009. **361**(8): p. 787-94.
62. Alijanipour, P., H. Bakhshi, and J. Parvizi, *Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(10): p. 3186-95.
63. Costa, C.R., et al., *Efficacy of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level in determining periprosthetic hip infections*. Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2012. **41**(4): p. 160-5.
64. Ghanem E, A.V.J., Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J, *The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty*. Int J Infect Dis, 2009. **13**(6): p. 444-9.
65. Spangehl, M.J., et al., *Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties*. J Bone Joint Surg Am, 1999. **81**(5): p. 672-83.
66. Dunn, A.S. and A.G. Turpie, *Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review*. Arch Intern Med, 2003. **163**(8): p. 901-8.
67. Fink B, S.P., Frommelt L. , *Logistische Voraussetzungen und Probeentnahme bei periprothetischen Infektionen*. Orthopäde, 2012(41): p. 15-19.
68. Melhus, A. and I. Tjernberg, *Blood culture bottles for transportation and recovery of anaerobic bacteria from non-blood samples*. APMIS, 2000. **108**(6): p. 453-8.
69. Williams, J.L., P. Norman, and I. Stockley, *The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery*. J Arthroplasty, 2004. **19**(5): p. 582-6.
70. Fink, B., et al., *High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(3): p. 956-64.
71. Atkins, B.L., et al., *Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group*. J Clin Microbiol, 1998. **36**(10): p. 2932-9.
72. Zhai, Z., et al., *Meta-analysis of sonication fluid samples from prosthetic components for diagnosis of infection after total joint arthroplasty*. J Clin Microbiol, 2014. **52**(5): p. 1730-6.
73. Bos, I., *[Tissue reactions around loosened hip joint endoprotheses. A histological study of secondary capsules and interface membranes]*. Orthopade, 2001. **30**(11): p. 881-9.
74. Perka, C. and N. Haas, *[Periprosthetic infection]*. Chirurg, 2011. **82**(3): p. 218-26.

III. Literaturverzeichnis:

75. Bonanzinga, T., et al., *How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study*. Clin Orthop Relat Res, 2017. **475**(2): p. 408-415.
76. Sigmund, I.K., et al., *Qualitative alpha-defensin test (Synovasure) for the diagnosis of periprosthetic infection in revision total joint arthroplasty*. Bone Joint J, 2017. **99-B**(1): p. 66-72.
77. AQUA-Institut, *Hüft-Endoprothesenwechsel und -komponentenwechsel. Indikatoren 2012 – Bundesauswertungen*. 2013.
78. Bozic, K.J., et al., *The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(1): p. 45-51.
79. Fuchs, S. and J. Jerosch, *[Knee endoprosthesis--determining current status]*. Unfallchirurg, 1996. **99**(12): p. 958-63.
80. Sharkey, P.F., et al., *Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today?* Clin Orthop Relat Res, 2002(404): p. 7-13.
81. Wroblewski, B.M., *Current trends in revision of total hip arthroplasty*. Int Orthop, 1984. **8**(2): p. 89-93.
82. Furnes, O., et al., *Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99*. J Bone Joint Surg Br, 2001. **83**(4): p. 579-86.
83. Wirtz, D.C., et al., *Interleukin-6: a potential inflammatory marker after total joint replacement*. Int Orthop, 2000. **24**(4): p. 194-6.
84. Lange, J., et al., *Chronic infections in hip arthroplasties: comparing risk of reinfection following one-stage and two-stage revision: a systematic review and meta-analysis*. Clin Epidemiol, 2012. **4**: p. 57-73.
85. Frangiamore, S.J., *Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation*. Clin Orthop Relat Res, 2016. **474**: p. 1630–1639.
86. Diaz-Ledezma, C., C.A. Higuera, and J. Parvizi, *Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus*. Clin Orthop Relat Res, 2013. **471**(7): p. 2374-82.
87. Bauer, T.W., et al., *Diagnosis of periprosthetic infection*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88**(4): p. 869-82.
88. Zmistowski, B., et al., *Diagnosis of periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty, 2014. **29**(2 Suppl): p. 77-83.
89. Della Valle C, P.J., Bauer TW, Dicesare PE, Evans RP, Segreti J, Spangehl M, Watters WC 3rd, Keith M, Turkelson CM, Wies JL, Sluka P, Hitchcock K, *American Academy of Orthopaedic Surgeons. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee*. J Am Acad Orthop Surg, 2010. **18**(12): p. 760-70.
90. Trampuz, A., et al., *Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection*. Am J Med, 2004. 2004.

III. Literaturverzeichnis:

91. Schinsky, M.F., et al., , *Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am*, 2008. 2008.
92. Bedair H, T.N., Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, Della Valle CJ, *The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis*. *Clin Orthop Relat Res*, 2011. **469**(1): p. 34-40.
93. Athanasou, N.A., et al., *Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Br*, 1995. **77**(1): p. 28-33.
94. Feldman, D.S., et al., *The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am*, 1995. **77**(12): p. 1807-13.
95. Pandey, R., A.R. Berendt, and N.A. Athanasou, *Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service*. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2000. **120**(10): p. 570-4.
96. Tunney, M.M., et al., *Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem*. *J Bone Joint Surg Br*, 1998. **80**(4): p. 568-72.
97. Berbari, E.F., et al., *Culture-negative prosthetic joint infection*. *Clin Infect Dis*, 2007. **45**(9): p. 1113-9.
98. Schafer, P., et al., *Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy*. *Clin Infect Dis*, 2008. **47**(11): p. 1403-9.
99. Neut, D., et al., *Detection of biomaterial-associated infections in orthopaedic joint implants*. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(413): p. 261-8.
100. Abdul-Karim, F.W., et al., *Frozen section biopsy assessment for the presence of polymorphonuclear leukocytes in patients undergoing revision of arthroplasties*. *Mod Pathol*, 1998. **11**(5): p. 427-31.
101. Duff GP, L.P., Kelley SS. , *Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty*. *Clin Orthop Relat Res*, 1996 Oct. **(331)**: p. 132-9.
102. Lachiewicz PF, R.G., Thomason HC, *Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture*. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. **78**(5): p. 749-54.
103. Lonner, J.H., et al., *The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty*. *J Bone Joint Surg Am*, 1996. **78**(10): p. 1553-8.
104. Mirra, J.M., R.A. Marder, and H.C. Amstutz, *The pathology of failed total joint arthroplasty*. *Clin Orthop Relat Res*, 1982(170): p. 175-83.
105. Padgett DE, S.A., Sachjowicz F, Simpson RB, Rosenberg AG, Galante JO, *Efficacy of intraoperative cultures obtained during revision total hip arthroplasty*. *J Arthroplasty*, 1995. **10**(4): p. 420-6.

III. Literaturverzeichnis:

106. Parvizi, J., et al., *Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection*. J Bone Joint Surg Am, 2012. **94**(14): p. e104.
107. Parvizi, J., et al., *Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme*. J Bone Joint Surg Am, 2011. **93**(24): p. 2242-8.
108. Jacovides, C.L., et al., *Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection*. J Arthroplasty, 2011. **26**(6 Suppl): p. 99-103 e1.
109. Deirmengian, C., et al., *The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms*. Clin Orthop Relat Res, 2015. **473**(7): p. 2229-35.
110. Lai, K.A., et al., *Two-stage cementless revision THR after infection. 5 recurrences in 40 cases followed 2.5-7 years*. Acta Orthop Scand, 1996. **67**(4): p. 325-8.
111. RenzN, C., JanzV, TrampuzA, *Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections: significance and practical implementation*. Orthopade 44:942–945. 2015.

IV. Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen unter der Anleitung von Prof. Dr. med. B.G. Ochs und unter der Betreuung von Dr. med. univ. Zauleck durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte, nach Beratung mit Dr. med. Grünwald, eigenständig.

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

Tübingen, den

.....

Frederic Fierdel

V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 - HTP und KTP im konventionellen Röntgen: schematische Darstellung der periprothetischen Membran (rot) als direkte Umfassung der Prothese und der Neosynovialis (blau) als Begrenzung des neuen Gelenkraums.....	30
Abbildung 2 - Geschlechtsverteilung des Gesamtkollektivs (n=318)	35
Abbildung 3 - Verteilung der dokumentierten Begleiterkrankungen innerhalb der Stammgruppe.....	36
Abbildung 4 - Überblick über die Einnahme von Medikamenten innerhalb der Stammgruppe; *Antikoagulanzen: Acetylsalicylsäure (ASS), Phenoprocoumon (Marcumar) und neue Antikoagulanzen (NSAR); **Immunsuppressiva: Methotrexat, Kortison, Chemotherapeutika	37
Abbildung 5 - Ursache für den primären Gelenkersatz	38
Abbildung 6 - Aufteilung des Patientenkollektivs nach erfolgter Revision.....	40
Abbildung 7 - Flow Chart: Aufteilung der Stammgruppe in PPI gemäß MSIS. Die unterste Ebene zeigt die jeweilige Verteilung der Ergebnisse von Alpha Defensin.....	42
Abbildung 8 - Flow-Chart: Aufteilung der Stammgruppe in PPI gemäß International Consensus Group. Die unterste Ebene zeigt die jeweilige Verteilung der Ergebnisse von Alpha Defensin.	45
Abbildung 9 - Flow-Chart aller Fälle, die innerhalb der angepassten Gruppe nach MSIS-Kriterien ausgewertet wurden. Die unterste Ebene zeigt, wie Alpha Defensin die Patienten vorhersagte.....	50
Abbildung 10 - Flow-Chart aller Fälle, die innerhalb der angepassten Gruppe nach ICG-Kriterien ausgewertet wurden. Die unterste Ebene zeigt wie Alpha Defensin die periprothetischen Infektionen einteilte.	52
Abbildung 11 - Überblick der PPI gemäß MSIS und ICG.....	56
Abbildung 12 - Überblick von Alpha Defensin bei Patienten mit einliegendem Spacer. Die beiden periprothetischen Infektionen wurden sowohl nach MSIS- als auch ICG-Kriterien als solche erkannt.....	58
Abbildung 13 - Überblick der bereits präoperativ diagnostizierten PPI.	60

VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Einteilung der periprothetischen Membran nach Krenn et al.	14
Tabelle 2 - Klassifikation der periprothetischen Infektion der Musculoskeletal Infection Society nach Parvizi et al. 2011 [48]	17
Tabelle 3 - Definition der periprothetischen Infektion gemäß der International Consensus Group nach Parvizi et al. 2014 [50].....	18
Tabelle 4: BG-Consens zur präoperativen Definition einer periprothetischen Infektion.....	19
Tabelle 5 - Demographische Daten, die unsere Studie anamnestisch abgefragt hatte und dokumentiert wurden.....	22
Tabelle 6 - Standard Operating Procedure (SOP) der BGU zur Durchführung der Hüft- und Kniegelenkpunktion bei einliegender Prothese	25
Tabelle 7 - Cut-off Werte von Alpha Defensin.....	26
Tabelle 8 - Cut-off Werte der zytologischen Analyse der Synovialflüssigkeit entsprechend der Minor-Kriterien von MSIS und ICG zur Klassifikation einer periprothetischen Infektion [48, 50].....	27
Tabelle 9 - Entnahmestellen für mikrobiologische Untersuchungen	29
Tabelle 10 – Vorhersagewerte von Alpha Defensin zur Erkennung einer periprothetischen Infektion gemäß der beiden Klassifikationen MSIS und ICG.....	47
Tabelle 11 - Vorhersagewerte von Alpha Defensin zur Erkennung einer periprothetischen Infektion gemäß der beiden Klassifikationen nach MSIS und ICG innerhalb der angepassten Gruppe (AG)	54
Tabelle 12 - Vorhersagewerte von AD bei präoperativ erkannten PPI	57
Tabelle 13 - Auflistung der einzelnen Studien bezüglich AD einschließlich der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien	71

VII. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Ochs für das Bereitstellen des Themas, der Annahme als Doktorand und der Betreuung meiner Promotion.

Recht herzlich bedanke ich mich auch bei Herrn Dr. med. univ. Max Zauleck, der mir als Betreuer jederzeit für Fragen zur Verfügung stand. Er erleichterte mir mit seinen Korrekturen das wissenschaftliche Schreiben und trieb die Studie durch sein Interesse und Engagement voran.

Bei Herrn Dr. med. Leonard Grünwald bedanke ich mich für das Einrichten der OpenClinica Matrix, sowie der Mithilfe bei der statistischen Auswertung.