

Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie
am Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Rüdiger von Eisenhart-Rothe)

**Zupfbiopsie zum Ausschluss einer periprothetischen
Knieendoprotheseninfektion: Prospektiver Vergleich von
gezielter zu ungezielter Probenentnahme und Evaluierung
eines diagnostischen Algorithmus**

Isabelle Margarethe Krauel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades
eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Rainer Burgkart
2. Priv.-Doz. Dr. Norbert Harrasser

Die Dissertation wurde am 24.02.2020 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.08.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. EINLEITUNG	4
1.1 EPIDEMIOLOGIE	4
1.2 PATHOGENESE DER PERIPROTHETISCHEN INFektion	5
1.3 RISIKOFAKTOREN	6
1.4 KLASSIFIKATION	7
1.4.1 Frühinfektion.....	8
1.4.2 Späte chronische Infektion.....	9
1.4.3 Akut hämatogene Infektion	9
1.5 DEFINITION DES PERIPROTHETISCHEN INFEKTES.....	9
1.6 DIAGNOSTIK.....	12
1.7 SYNOVIALBIOPSIE	13
2. FRAGESTELLUNG	15
3. MATERIAL UND METHODEN	16
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	16
3.2 INDIKATIONSSTELLUNG.....	16
3.2.1 Klinische Beurteilung.....	17
3.2.2 Laboruntersuchung	18
3.2.3 Präoperative perkutane Gelenkpunktion	18
3.3 OPERATIONSTECHNIK.....	19
3.3.1 Blinde Zupfbiopsie.....	19
3.3.2 Konventionelle Zupfbiopsie	20
3.4 HISTOLOGIE.....	20
3.5 MIKROBIOLOGIE	22
3.6 REVISIONSOPERATION.....	22
3.6.1 Sonikation	23
3.7 DATENERFASSUNG, DARSTELLUNG UND STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	24
4. ERGEBNISSE	25
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV.....	25
4.2 DEMOGRAPHIE	26
4.3 VOROPERATIONEN	27
4.3.1 Septische Voroperationen	27
4.3.2 Zeitabstand der letzten erfolgten Operation bis zur Biopsie.....	28
4.4 ERGEBNISSE DER LABORUNTERSUCHUNG UND GELENKPUNKTION	29
4.4.1 Ergebnisse der präoperativen Laboruntersuchungen	29
4.4.2 Gelenkpunktion	29
4.5 ERGEBNISSE DER BIOPSIE	30
4.5.1 Operationsdauer	30
4.5.2 Mikrobiologische Befunde der ungezielten Biopsie.....	30
4.5.3 Mikrobiologische Befunde der gezielten Biopsie.....	32
4.5.4 Histologische Befunde der ungezielten Biopsie.....	33
4.5.5 Histologische Befunde der gezielten Biopsie.....	34
4.5.6 Vergleich der Ergebnisse der gezielten und ungezielten Biopsie.....	35
4.6 REVISIONSOPERATION.....	39
4.6.1 Anzahl der Revisionsoperationen.....	39
4.6.2 Mikrobiologische Befunde der Revision	39
4.6.3 Histologische Befunde der Revision	40
4.7 VERGLEICH DER ERGEBNISSE DER BIOPSIE UND REVISIONSOPERATION	41
4.8 EVALUATION DES DIAGNOSTISCHEN ALGORITHMUS	43
5. DISKUSSION	46
ZUSAMMENFASSUNG	55

LITERATURVERZEICHNIS	57
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	64
TABELLENVERZEICHNIS.....	65
LEBENS LAUF	66
DANKSAGUNG	67

Abkürzungsverzeichnis

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
Abb.	Abbildung
API	Analytischer-Profil-Index
ASK	Arthroskopie
BMI	Body-Mass-Index
CNS	Koagulase-negative Streptokokken
CRP	C-reaktives Protein
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
HPF	High-Power Field
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LR +	positiver Likelihood Ratio
LR -	negativer Likelihood Ratio
Mio.	Millionen
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
NPV	negativer prädikativer Wert
PE-Zange	Probenentnahmen-Zange
PJI/PPI	Periprothetischer Infekt
PMN	Polymorphonuclear leucocytes
PPV	positiver prädikativer Wert
Tab.	Tabelle

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie

Die Knieendoprothetik stellt heutzutage einen wesentlichen Teil der operativen Orthopädie dar. Die Implantation einer Prothese ermöglicht eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten mit degenerativen Gelenkerkrankungen.

2016 wurden allein in Deutschland 165.534 Primärimplantationen mit steigender Tendenz im Vergleich zu den letzten Jahren durchgeführt (Meschede et al., 2016). Hierfür ursächlich sind vor allem der demographische Wandel und der verstärkte Wunsch der Bevölkerung die Mobilität bis ins hohe Lebensalter zu erhalten (Wengler et al., 2014).

Mit der zunehmenden endoprothetischen Versorgung steigt jedoch auch die Zahl der implantatassoziierten Komplikationen. So benötigten 2015 in Deutschland 17.618 Patienten einen Prothesenwechsel, während 2016 bereits 18.234 Eingriffe (+7,5%) erfasst wurden (Meschede et al., 2016).

Auch international ist ein deutlicher Anstieg der Revisionsoperationen zu erwarten. Schätzungen gehen davon aus, dass in den USA von 2012 bis 2030 mit einem Zuwachs der Wechseloperationen um 306% zu rechnen ist (S. Kurtz et al., 2007). Im Vereinigten Königreich wird für den gleichen Zeitraum sogar ein Anstieg von 332% prognostiziert (Patel et al., 2015).

Schmerzhafte oder gelockerte Knieprothesen können verschiedene Ursachen haben. Die häufigste Indikation einer Revisionsoperation ist nach wie vor die aseptische Lockerung. Viel seltener, für den Patienten jedoch deutlich belastender, stellen sich periprothetische Infektionen dar (Lutzner et al., 2011). Nach wie sind sie speziell bei low-grade Infektionen eine diagnostische Herausforderung. Eine schnelle und genaue Diagnostik ist für die Wahl eines geeigneten Therapieregimes jedoch maßgeblich. Durch die Implementierung diverser Präventionsmaßnahmen wie unter anderem die prophylaktische Antibiotikagabe konnte zwar die Infektrate, verglichen mit den Anfängen der

Endoprothetik signifikant verringert werden (Lidwell et al., 2009), jedoch tritt nach wie vor bei bis zu 2% der Patienten nach Primärimplantation (Knie mit erhöhter Rate verglichen zu Hüfte) ein periprothetischer Infekt auf (Grogan et al., 1986; Huotari et al., 2015).

1.2 Pathogenese der periprothetischen Infektion

Bei einem periprothetischen Infekt handelt es sich um eine Kontamination mit pathogenen Keimen und daraus folgender Infektion des endoprothetischen Gelenks. Jede Implantation eines Fremdkörpers in den menschlichen Organismus begünstigt eine bakterielle Infektion. Die Oberflächen von Fremdkörpern bieten ausgezeichnete Adhäsionsflächen für Bakterien, so dass selbst eine sehr geringe Erregerlast für die Entwicklung eines periprothetischen Infekts ausreichend ist (Gristina et al., 1985). Zusätzlich interagieren neutrophile Granulozyten mit dem Fremdmaterial, wodurch diese ihre Funktion verändern und keine effiziente Immunabwehr mehr leisten können (Zimmerli et al., 1984). Nach Adhäsion an der Prothesenoberfläche vermehren sich die Bakterien. Im Verlauf bilden sie eine extrazelluläre Matrix aus und werden so irreversibel an die Implantatoberfläche gebunden (Costerton et al., 2005). Dieser sogenannte Biofilm bietet ihnen einen suffizienten mechanischen Schutz vor Antibiotika und dem wirtseigenen Immunsystem (Kapadia et al., 2016). Zudem befindet sich der Großteil der Bakterien nach Ausbildung des Biofilms in einem reduzierten metabolischen Stadium, so dass eine effektive Antibiotikatherapie zusätzlich erschwert wird (Renz et al., 2016). Im Schutz des Biofilms vermehren sich die Bakterien bis sie schließlich eine kritische Zahl überschritten haben. Dann lösen sich einzelne Bakterien aus dem Verbund und verteilen sich weiter über das Gelenk bzw. die Blutbahn (Bryers et al., 1982). Die schlechte Zugänglichkeit und die funktionellen Eigenschaften des Biofilms erschweren die Detektion und Behandlung eines periprothetischen Infekts maßgeblich (Holinka et al., 2011). Für eine erfolgreiche Therapie ist bisher die Abtragung des Biofilms obligat, was zur Sanierung des Infektes in der Regel die Entfernung des Implantates bedeutet.

1.3 Risikofaktoren

Das Risiko eine periprothetische Infektion zu entwickeln ist durch verschiedene prädisponierende Faktoren deutlich erhöht. Es spielen dabei sowohl demographische als auch operationsbedingte Faktoren eine Rolle (Otto-Lambertz et al., 2017). Viele Risikofaktoren werden jedoch in der Literatur noch kontrovers diskutiert (Berbari et al., 1998; Bozic et al., 2012; Jansen et al., 2009; Lehman et al., 2001; Peersman et al., 2001; Tande et al., 2014).

Übereinstimmend werden postoperative oberflächliche Wundinfekte des Operationsgebiets als Risikofaktor genannt (Berbari et al., 1998; Bozic et al., 2012). Ebenso erhöhen postoperative Komplikationen wie die Bildung eines Hämatoms, vermehrter Wundfluss und Wunddehiszenz (Berbari et al., 1998) sowie eine nachgewiesene Sepsis oder eine vorbestehende aktive Gelenkentzündung das Risiko einen periprothetischen Infekt zu entwickeln. Peersman et al. konnten zudem nachweisen, dass eine verlängerte Operationszeit einen signifikanten Risikofaktor darstellt (Peersman et al., 2001). Mehrere Studien legen außerdem nahe, dass erfolgte Revisionsoperationen das Risiko einer Infektion beeinflussen (Berbari et al., 1998; Peersman et al., 2001). Unterstützt wird diese These durch die Beobachtung, dass nach Revisionsoperationen im Vergleich zu Primärimplantationen gehäuft periprothetische Infektionen auftreten (Weber et al., 2018). Vermutlich spielen hierfür die verlängerten Operationszeiten mit dem dadurch erhöhten Risiko einer Kontamination oder unentdeckte Infekte eine Rolle (Tande et al., 2014).

Die Wahl eines partiellen oder vollständigen Revisionsverfahrens scheint keinen Einfluss auf das Risiko eines nachfolgenden Infekts zu haben (Jansen et al., 2009).

Tab. 1: Übersicht wahrscheinlicher Risikofaktoren für die Entstehung eines periprothetischen Infekts (Berbari et al., 1998; Bozic et al., 2012; Jansen et al., 2009; Lehman et al., 2001; Peersman et al., 2001; Tande et al., 2014)

- Rheumatoide Arthritis
 - Adipositas (BMI > 40)
 - Diabetes mellitus
 - Alkoholmissbrauch
 - Rauchen
 - Mangelernährung
 - Immunsuppression
 - Voroperationen an dem betroffenen Gelenk
 - Extraartikulär bestehende Infektion (Parodontitis)
 - Chronische Nierenerkrankung und Nierenversagen
 - Sonstige Komorbiditäten (Schilddrüsenunterfunktion, Divertikulitis, Myokardinfarkt, Vorhofflimmern, Depression, Koagulopathie)
 - Posttraumatische Endoprothetik
 - Maligne Erkrankung
 - Präoperative Anämie
 - Homologe Bluttransfusionen
 - Männliches Geschlecht
 - Intravenöser Drogenabusus
-

1.4 Klassifikation

Derzeit werden verschiedene Ansätze zur Einteilung periprothetischer Infekte ohne einheitliche Konsensmeinung nebeneinander beschrieben.

Ein klinisch orientierter Ansatz unterteilt die Infekte ohne Berücksichtigung der initialen Prothesenimplantation ausschließlich abhängig von der Persistenz ihrer Symptomatik, in akut und chronisch. Akute Infektionen definiert eine Symptombdauer von unter 3-4 Wochen, während eine länger andauernde Symptomatik als chronisch klassifiziert wird (Renz et al., 2016). Ein weiteres

Klassifikationssystem teilt periprothetische Infekte nach der Zeitspanne zwischen Erstmanifestation und Prothesenimplantation ein. Es werden drei verschiedene Typen unterschieden: Frühinfektionen (< 3 Monate), verzögerte Infekte (3 – 24 Monate) und späte hämatogene Infektionen (> 24 Monate) (Zimmerli et al., 2004).

Eine Kombination beider Einteilungen bildet das klinisch häufig verwendete Klassifikationssystem nach Tsukayama et al..

Tab. 2: Klassifikation periprothetischer Infekte (Tsukayama et al., 1996)

Typ 1	Intraoperative Keimnachweis bei Prothesenimplantation
Typ 2	Frühinfektion (< 4 Wochen)
Typ 3	Späte chronische Infektion (> 4 Wochen)
Typ 4	Akut hämatogene Infektion

Abhängig vom Zeitpunkt ihrer Manifestation unterscheiden sich die Infektionen signifikant in ihrer Pathogenese, klinischen Präsentation und hinsichtlich der ursächlichen Erreger. Zur Wahl eines effizienten Therapieregimes ist daher eine Differenzierung essentiell (Trampuz et al., 2008).

1.4.1 Frühinfektion

Charakteristisch ist ein akuter Symptombeginn mit klassischen Entzündungszeichen wie Fieber, Gelenkschmerzen, Überwärmung, periartikulärer Rötung und Gelenkerguss. In frühen Phasen nach der Operation kann zusätzlich eine Wundsekretabsonderung, Wunddehiszenz oder eine oberflächliche Wundnekrose beobachtet werden. Ursächlich ist typischerweise eine perioperative Besiedelung der Prothese oder eine postoperativ oberflächliche Wundinfektion. Bei den isolierten Erregern handelt es sich in der Regel um hochvirulente Keime. Bei früh erkannten Infekten kann ein Therapieversuch mit Debridement und intensiverer Antibiotikagabe unter Erhaltung der Prothese versucht werden (Kuiper et al., 2014). Wird die Diagnose eines periprothetischen Infekts jedoch erst nach 2-4 Wochen gestellt, ist aufgrund

der abgeschlossenen Biofilmtransformation meist eine Prothesenexplantation nötig (Otto-Lambertz et al., 2017).

1.4.2 Späte chronische Infektion

Diese Infektionen werden in der Literatur häufig auch als „low-grade“ Infekte bezeichnet. Klinisch präsentiert sich die Infektion primär mit persistierenden Gelenkschmerzen und/oder verfrühter Implantatlockerung. Klassische Entzündungszeichen sind häufig nicht ausgeprägt. Durch die subtile Symptomatik ist eine Abgrenzung zu einer aseptischen Lockerung schwierig. Ursächlich ist, wie bei der Frühinfektion, in der Regel eine perioperative Besiedelung jedoch mit weniger virulenten Keimen. Am häufigsten können Cutibacterien, Koagulase-negative Staphylokokken (CNS) und Enterokokken isoliert werden. Aufgrund der späten Symptomatik ist davon auszugehen, dass die Biofilmtransformation bei Diagnosestellung vollständig abgeschlossen ist. Daher ist therapeutisch eine Prothesenexplantation notwendig.

1.4.3 Akut hämatogene Infektion

Nach einem langen beschwerdefreien Intervall folgt ein akuter Symptombeginn mit typischen Entzündungszeichen. Diese späte Form der Infektion entsteht durch eine hämatogene Streuung ausgehend von extraartikulären Infektionsquellen. Ursächlich sind häufig Zahnbehandlungen oder infizierte intravasal liegende Katheter. Typische Erreger sind wie bei der Frühinfektion hochvirulente Keime wie Staphylokokkus aureus, β -hämolyisierende Streptokokken oder Gram-negative Bakterien.

1.5 Definition des periprothetischen Infektes

Lange Zeit existierten keine allgemeingültigen Kriterien für die Definition eines periprothetischen Infektes (Tande et al., 2014). Auch zurzeit werden noch verschiedene Einteilungen in der Literatur beschrieben, die jedoch in großen Teilen übereinstimmen (Melendez et al., 2014). 2011 hat die Musculoskeletal

Infection Society (MSIS) erstmals Richtlinien für die Diagnostik eines periprothetischen Infekts erstellt (Parvizi et al., 2011).

Tab. 3: MSIS Kriterien 2011

Hauptkriterien	<ul style="list-style-type: none">• Mit der Prothese kommunizierende Fistel• Nachweis des gleichen Erregers in mindestens zwei verschiedenen Gewebe- oder Flüssigkeitsproben
Nebenkriterien	<ul style="list-style-type: none">• Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit <u>oder</u> CRP• Erhöhte synoviale Leukozytenzahl (> 1700 Leukozyten/ml)• Erhöhter synovialer Neutrophilenanteil (> 65% PMN Knie und > 80% PMN Hüfte)• Eiter im betroffenen Gelenk• Erregernachweis in einer Gewebe- oder Flüssigkeitsprobe• > 5 neutrophile Granulozyten pro HPF im Rahmen der histologischen Begutachtung der Gewebeproben

Beim Nachweis eines Hauptkriteriums oder vier Nebenkriterien wird von einem periprothetischer Infekt ausgegangen. Das Fehlen der Kriterien schließt eine Infektion allerdings nicht aus.

2013 wurde im Rahmen eines internationalen Konsenstreffens eine neue Version mit modifizierten Nebenkriterien veröffentlicht (Parvizi et al., 2013). Demnach gelten als infektsuspekte Nebenkriterien:

- Erhöhung von CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit
- eine erhöhte synoviale Leukozytenzahl oder ein positiver Leukozyten-Esterase-Teststreifen
- erhöhter synovialer Neutrophilenanteil (> 65% bzw. >80% PMN)
- Erregernachweis in einer Gewebe- oder Flüssigkeitsprobe
- positive histologische Beurteilung der periprothetischen Membran

2018 veröffentlichten Parvizi et al. nach retrospektiver Auswertung von 1504 Patientendaten einen evidenzbasierten Ansatz (Parvizi et al., 2018): neben den weiterhin gültigen Hauptkriterien wurde zusätzlich ein Punktesystem zur Gewichtung der Nebenkriterien entwickelt. Es gilt jedoch hervorzuheben, dass der diagnostische Algorithmus unverändert bleibt. Es handelt sich um ein diagnostisches Tool, das die Befunde der bisher empfohlenen Untersuchungen zueinander in Kontext setzt, um so die Aussagekraft der Nebenkriterien zu steigern. Mit einer Sensitivität von 97,7% ist das Scoringsystem den obengenannten Kriterien der MSIS (79,3%) und denen des internationalen Konsenstreffens (86,9%) bei der Diagnostik von periprothetischen Infekten deutlich überlegen.

1 Punkt	BSG > 30 mm/h Synovialer CRP >6,9 mg/L
2 Punkte	CRP > 1 mg/dl D-Dimer > 860 ng/mL Erhöhter synovialer Neutrophilenanteil (> 80% PMN)
3 Punkte	Synoviale Leukozytenzahl (>3000 Zellen/ μ L) α - Defensin (signal-to-cutoff ratio > 1) Leukozytenesterase (++)

Ein Gesamtscore von ≥ 6 Punkten wird als Infekt gewertet. Bei einem Score von 2-5 Punkten sollte anschließend eine intraoperative Diagnostik erfolgen; wird dabei eine positive Histologie oder Pus nachgewiesen, werden jeweils 3 Punkte und beim Vorliegen einer positiven mikrobiologischen Probe 2 Punkte zum präoperativen Score addiert:

≥ 6	Infektion
4-5	weiterhin unklar
3	keine Infektion

1.6 Diagnostik

Nicht nur die Pathogenese, sondern auch die unklare Definition des klinischen Erscheinungsbilds machen die Diagnostik eines periprothetischen Infekts zu einer großen Herausforderung. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungskonzepte ist die Abgrenzung zu einer aseptischen Lockerung jedoch essentiell für eine erfolgreiche Therapie. Die Wertigkeit der einzelnen diagnostischen Schritte wird kontrovers in der Literatur diskutiert und zurzeit existiert noch kein standardisierter Algorithmus (Ahmad, Becker, et al., 2016; Zimmerli et al., 2004). 2011 hat die American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) ein Konzept veröffentlicht, das 2013 als internationale Richtlinie für das diagnostische Vorgehen bei Patienten mit schmerzhaften oder gelockerten Prothesen empfohlen wurde und zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit noch als Leitlinie zur Diagnostik von periprothetischen Infekten verwendet wird (Della Valle et al., 2011; Parvizi et al., 2013).

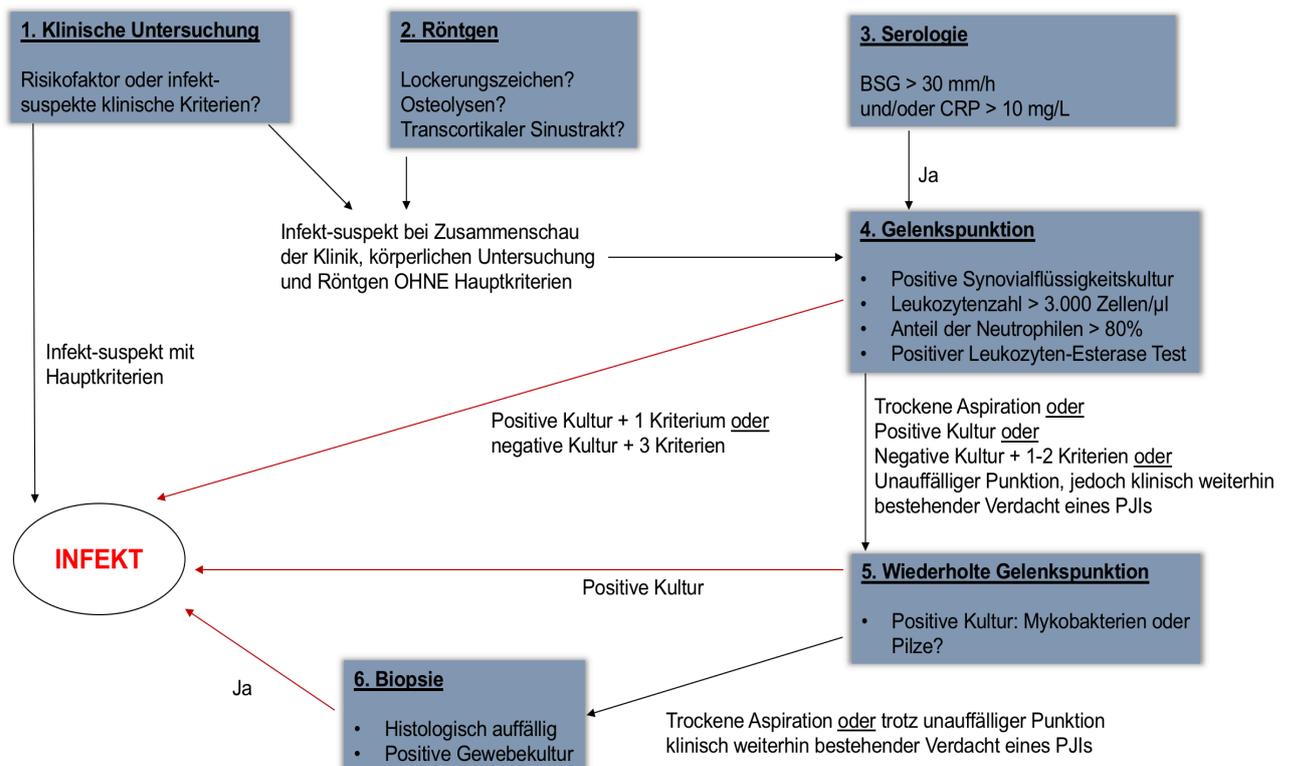


Abb. 1: Diagnostischer Algorithmus modifiziert nach Parvizi et. al (Parvizi et al., 2013)

Bei der Biopsie werden drei bis sechs Gewebeproben der Neosynovialmembran zur histologischen und mikrobiologischen Untersuchung gewonnen. Die eigentliche periprothetische Membran kann aufgrund ihrer schlechten anatomischen Erreichbarkeit nur beim Ausbau der Prothese oder der Verwendung von Knochenstanzen untersucht werden. Die Neosynovialmembran hingegen ist leicht arthroskopisch erreichbar und unter der Annahme, dass die beiden Membranen miteinander kommunizieren, werden sie in der Diagnostik gleichgesetzt (Bobyne et al., 1995). Besonders bei der Detektion spät chronischer Infekte spielt die Beurteilung der periprothetischen Membran eine zentrale Rolle (Osmon et al., 2013; Pons et al., 1999), da diese durch ihre unspezifische Symptomatik häufig erst durch abnorme histologische oder mikrobiologische Befunde diagnostiziert werden können.

1.7 Synovialbiopsie

Durch die tragende Rolle der Biopsie bei der Diagnostik periprothetischer Infekte werden in der Literatur besonders zu dieser Methode eine Vielzahl innovativer Ansätze zur Verbesserung und Optimierung beschrieben. Der Goldstandard der Biopsie ist derzeit eine perkutane Probenentnahme im Rahmen einer diagnostischen Arthroskopie. Diese wird unter allgemeiner oder regionaler Anästhesie durchgeführt und geht daher mit dem Risiko der üblichen perioperativen Komplikationen für den Patienten einher. Zudem wird für die Durchführung obligat eine operative Infrastruktur benötigt. Einige Ansätze versuchen Konzepte zu entwickeln, die es ermöglichen die Probenentnahme im ambulanten Rahmen unter Lokalanästhesie durchzuführen. So wird unter anderem in der Literatur beschrieben, dass eine perkutane Probenentnahme mit einer Nadel unter sonographischer Kontrolle eine ähnliche Wertigkeit wie die diagnostische Arthroskopie besitzt (Koski et al., 2005). Eine Limitation dieser Methode ist jedoch, dass es häufig nicht gelingt, eine ausreichende Menge Probenmaterial zu entnehmen (Saaibi et al., 1996). Als ein weiteres erfolgreiches Verfahren wird die „office-based needle“ Arthroskopie beschrieben. Durch die Entwicklung eines kleinlumigen Arthroskops mit einer Mikrokamera wird hierbei die Durchführung der Arthroskopie in einem normalen Untersuchungsraum unter Lokalanästhesie möglich (McMillan et al., 2017). Zwar wird bei dieser Methode

keine operative Infrastruktur mehr benötigt, jedoch ist auch hier immer noch eine apparative Ausrüstung in Form eines speziellen Arthroskops unumgänglich. 2014 beschrieben Hügler et al. eine retrograde Gewebezange (Retroforce; Karl Storz, Tuttlingen, Germany), die eine Probenentnahme in Lokalanästhesie ohne visuelle Kontrolle erlaubt. Die technische Vorgehensweise entspricht dabei einer konventionellen Gelenkpunktion, nur dass der spezielle Aufbau der Gewebezange eine gleichzeitige synoviale Gewebeentnahme und Aspiration von Gelenkflüssigkeit ermöglicht (Hügler et al., 2014). Erste Anwendungen am Patienten deuten auf eine leichte und praktikable Gewebegewinnung hin. So konnte unter anderem 2017 in einer klinischen Studie mit 30 Patienten gezeigt werden, dass die Probenentnahmen mit Hilfe der retrograden Gewebezange mit den Ergebnissen der Revisionsoperationen vergleichbar waren (Wimmer et al., 2017). Fraglich ist, ob die Verwendung einer retrograden Gewebezange für eine Probenentnahme ohne visuelle Kontrolle mittels Arthroskop zwingend notwendig ist oder ob eine Entnahme alternativ auch mit einer konventionellen PE-Zange durchgeführt werden kann. Einige Studien beschreiben bereits eine erfolgreiche blinde mikrobiologische Probenentnahme unter Verwendung einer konventionellen PE-Zange (Fink et al., 2008; Fuerst et al., 2005). Allerdings wurden hierbei nur die mikrobiologischen Proben blind entnommen, während die nachfolgenden Probenentnahmen zur histologischen Beurteilung wieder unter arthroskopischer Sicht erfolgten. Daher gilt es zu ermitteln, ob die Verwendung einer konventionellen Gewebezange im Rahmen einer blinden Probenentnahme mikrobiologisch und histologisch gleichwertige Ergebnisse wie eine Probenentnahme unter arthroskopischer Kontrolle liefert.

2. Fragestellung

Aufgrund der Reduktion der Kosten und des perioperativen Risikos für den Patienten wäre die Synovialbiopsie ohne arthroskopische oder bildgebende Kontrolle eine vielversprechende Methode. Auch wenn diese Technik schon mehrfach in der Literatur beschrieben wurde, wurde noch keine Studie zum direkten Vergleich der gezielten und ungezielten Entnahme durchgeführt. Jedoch ist es wichtig zu ermitteln, ob die gleiche diagnostische Wertigkeit wie bei der gezielten Biopsie gegeben ist.

Die folgende Arbeit versucht dementsprechend folgende Fragestellungen zu klären:

1. Kann die blinde Zupfbiopsie am Kniegelenk im Vergleich zur arthroskopisch gestützten eine ähnliche diagnostische Sicherheit liefern?
2. Kann anhand der Ergebnisse der Zupfbiopsie und einer im Verlauf folgenden Revisionsoperation der Prothese der diagnostische Algorithmus zum Nachweis einer Protheseninfektion validiert werden?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von August 2015 bis September 2017 wurde bei 52 konsekutiven Patienten zum Ausschluss eines chronischen Infektes der einliegenden Knieprothese am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München eine diagnostische Arthroskopie mit synovialer Biopsie durchgeführt. Alle Patienten wurden präoperativ aufgeklärt und willigten in die Teilnahme an der Studie ein. Ein positives Votum der Ethikkommission lag vor (Ziffer: 403/15s; 16.11.2015).

3.2 Indikationsstellung

Alle Patienten stellten sich anamnestisch mit einer chronisch schmerzhaften Knieprothese vor. In keinem Fall fanden sich Hinweise auf eindeutig erkennbare mechanische Ursachen. Zum Ausschluss eines verzögerten periprothetischen Infektes wurde anhand eines klinikintern-standardisierten Algorithmus die Indikation zu einer diagnostischen Arthroskopie gestellt.

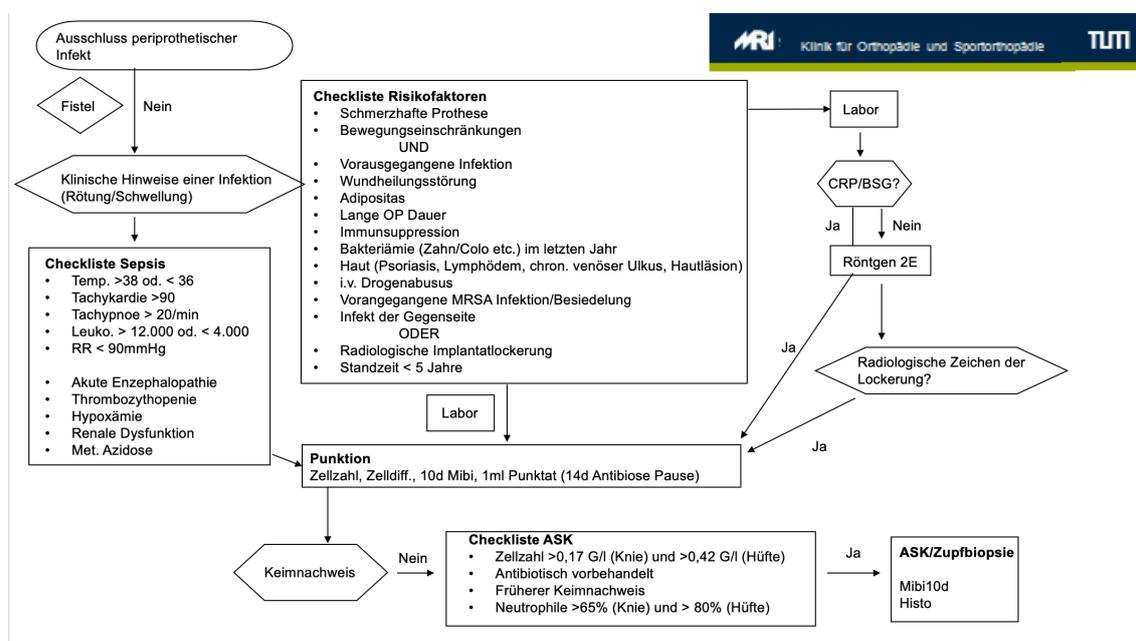


Abb. 2: MRI Algorithmus zur Diagnostik eines periprothetischen Infektes

Dieser wurde aufgrund von der MSIS etablierten Diagnoseparameter entwickelt (Parvizi et al., 2011).

Bei allen Patienten erfolgte routinemäßig eine Allergieabklärung. Als Ausschlusskriterien galt eine bestehende Fistel oder der eindeutige klinische Verdacht eines zugrundeliegenden septischen Geschehens.

3.2.1 Klinische Beurteilung

Das Vorliegen eines Hauptkriteriums und mindestens eines weiteren Punktes aus der Kategorie Nebenkriterium 1 oder Nebenkriterium 2 wiesen auf einen periprothetischen Infekt hin. Dies stellte die Indikation für eine Laborabnahme und eine präoperative Gelenkpunktion.

Tab. 4: In der vorliegenden Studie geltende Kriterien für die Verdachtsdiagnose eines periprothetischen Infekts

Hauptkriterium	Nebenkriterium 1	Nebenkriterium 2
<ul style="list-style-type: none"> - Schmerzen über 6 Monate - Bewegungseinschränkungen des betroffenen Gelenks 	<ul style="list-style-type: none"> - vorausgegangene Infektion - Wundheilungsstörungen - Adipositas - lange OP Dauer - Immunsuppression - Bakteriämie (Zahn, Colon etc.) im letzten Jahr - Haut (Psoriasis, Lymphödem, chron. venöser Ulcus, Hautläsion) - i.v. Drogenabusus - vorangegangene MRSA Infektion oder Besiedelung - Infekt der Gegenseite 	<ul style="list-style-type: none"> - radiologische Implantatlockerung - Standzeit < 5 Jahre

3.2.2 Laboruntersuchung

Routinemäßig wurde bei allen Patienten präoperativ das C-reaktive Protein (CRP) als Entzündungsmarker und die Leukozytenanzahl bestimmt. Als unauffällig wurden CRP-Werte unter 0,5 mg/dl und eine Leukozytenzahl zwischen 4,0 – 9,0 G/l angesehen (Fink et al., 2013)

3.2.3 Präoperative perkutane Gelenkpunktion

Bei einer vorausgegangenen Antibiotikagabe musste diese mindestens 14 Tage vor der Punktion pausiert werden, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Die Gelenkpunktion erfolgte unter sterilen Kautelen beim wachen Patienten. Standardisiert erfolgte die Punktion im Bereich des infrapatellaren lateralen soft-spot. Das Punktat wurde in spezielle Blutkulturflaschen BD BACTEC-PEDS-PLUSTM/F-Medium (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) zur Asservierung injiziert (1x anaerob, 1x aerob) und umgehend zur mikrobiologischen Bebrütung sowie zur Bestimmung der Zellzahl-/Zelldifferenzierung (EDTA-Röhrchen) versandt. Im Falle einer bereits extern durchgeführten Punktion mit vorliegenden Befunden zur Mikrobiologie (10-Tags-Bebrütungszeit) und Zellzahl-/Zelldifferenzierung wurden die vorliegenden Befunde verwertet. Bei unklarer oder unvollständiger Befundkonstellation wurde die Punktion wiederholt. Als negativ galt eine Gesamtzellzahl $<1,7$ G/l, eine Zelldifferenzierung der neutrophilen Granulozyten $\leq 65\%$ und ein nach zehntägiger Bebrütung negativer mikrobiologischer Kulturbefund. Bei vorliegenden klinischen Risikofaktoren für einen periprothetischen Infekt und/oder einer mikrobiologisch negativen Punktion bzw. Zellzahl-/Zelldifferenzierung lag die Indikation für die Zupfbiopsie vor. Andererseits war beim Fehlen klinischer Risikofaktoren die Indikation für die Zupfbiopsie trotzdem gegeben, wenn bei der Punktion eine unklare Konstellation vorhanden war (fragliche Kontamination der Punktion mit positivem aber unplausiblen Keimwachstum bzw. positive Zellzahl mit normaler Zelldifferenzierung).

3.3 Operationstechnik

Sämtliche Operationen wurden im Operationssaal unter streng standardisierten hygienischen Bedingungen durchgeführt. Als Anästhesieverfahren wurde gemäß dem Wunsch des Patienten entweder eine spinale oder allgemeine Anästhesie gewählt. Bei allen Patienten wurde auf eine mindestens 14-tägige Antibiotikakarenz vor dem Eingriff geachtet, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Die single-shot Antibiose wurde standardmäßig nicht durchgeführt. Einheitlich wurde eine Rückenlagerung mit Fuß- und Seitenstütz gewählt, um das zu operierende Bein in eine aufgestellte flexibel-bewegliche Lage bringen zu können. Zur Blutsperrung wurde am Oberschenkel eine Druckmanschette (standardmäßig auf 250mmHg insuffliert) mit distaler Klebefolie angebracht.

3.3.1 *Blinde Zupfbiopsie*

Nach standardisiertem sterilem Abwaschen und Abdecken erfolgte im ersten Schritt eine Markierung der anatomischen Landmarken (Patella, Patellarsehne, Kniegelenksspalt, Tuberositas tibiae und das antero-laterale Standardportal im soft-spot). Anschließend wurde eine Stichinzision im antero-lateralen infrapatellaren soft-spot durchgeführt. Über die Inzision erfolgte mit einer Kanüle die Gelenkpunktion mit Aspiration der Gelenkflüssigkeit zur Bestimmung der Zellzahl und Zelldifferenzierung sowie zur mikrobiologischen Bebrütung. Die aspirierte Flüssigkeit wurde umgehend in spezielle Blutkulturflaschen BD BACTEC-PEDS-PLUSTM/F-Medium (Becton Dickinson, Heidelberg, Deutschland) zur Asservierung injiziert. Nach Entfernung der Kanüle wurde mit einer Schere stumpf in Richtung der Notch vorgegangen und die Gelenkkapsel eröffnet. Darauf folgte die Einführung einer arthroskopischen Greifzange (Fa. Braun-Aesculap). Die standardisierte Abnahme von sechs Proben wurde anschließend ohne Zuhilfenahme eines Arthroskops zur visuellen Darstellung der Entnahmestellen durchgeführt. Hierbei handelte es sich um fünf mikrobiologische und eine histologische Probe. Davon wurden zwei Proben in Stichrichtung der Notch, zwei in Richtung des Recessus suprapatellaris, sowie jeweils eine medial und lateral des Gelenkspalts entnommen.

3.3.2 Konventionelle Zupfbiopsie

Im nächsten Schritt wurde die Biopsiezange entfernt und über das antero-laterale Portal das Arthroskop eingeführt. Nach Befüllung des Gelenkkavums mit Arthroskopiemedium erfolgte ein standardisierter diagnostischer Rundgang durch das Gelenk und unter Sicht die Anlage des antero-medialen Portals. Über diese Inzision wurde erneut eine arthroskopische Biopsiezange eingeführt und sechs Synovialproben zur histologischen (1x) und mikrobiologischen Begutachtung (5x) entnommen. Hierbei wurden nun unter Sicht ein weiteres Mal zwei Proben aus der Notch, zwei Proben von dem suprapatellaren Rezessus und jeweils eine vom medialen und lateralen Pouch entnommen. Abschließend wurden alle Instrumente entfernt, die Haut verschlossen und ein steriler Verband angelegt.

3.4 Histologie

Zur histologischen Begutachtung wurden die Proben in Paraffin eingebettet. Mit einem Mikrotom wurden Dünnschnitte (10-15 µm) angefertigt, die dann mit Hämatoxylin/Eosin (H&E) angefärbt wurden. Die Klassifizierung erfolgte gemäß der histopathologischen Klassifikation periprothetischer Membranen nach Morawietz und Krenn (Krenn et al., 2014).

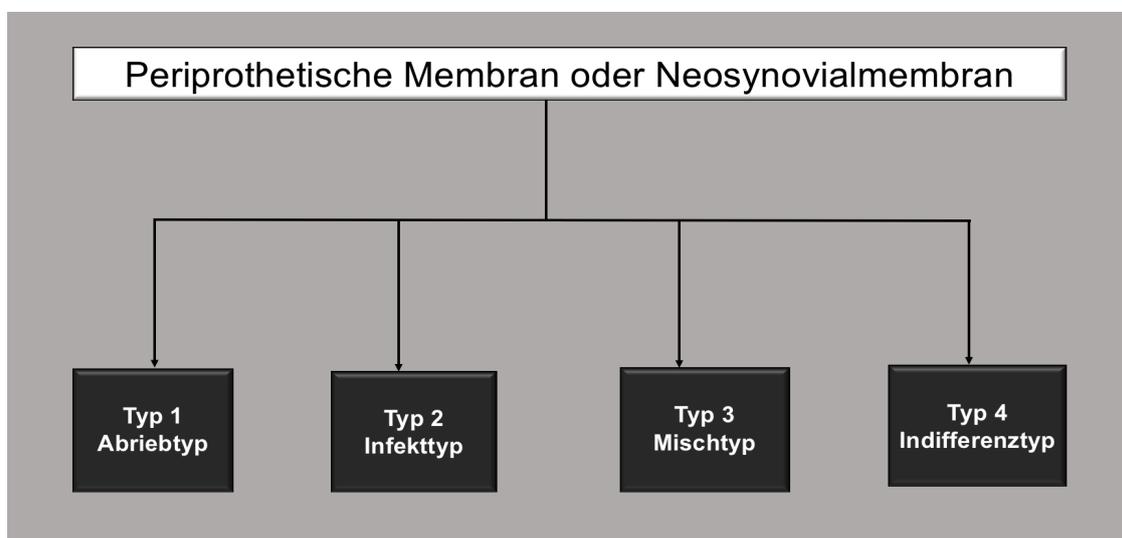


Abb. 3: Abbildung histopathologischer Subtypen modifiziert nach Krenn (Krenn et al., 2014)

Typ 1 – Abriebinduziert

Abhängig von der Partikelgröße sind entweder Makrophagen (Partikel < 1µm) oder multinukleäre Riesenzellen (Partikel > 5 µm) identifizierbar. Vereinzelt können Lymphozyten auffindbar sein.

Abriebpartikel können eine fibrotische Nekrose induzieren (Mahendra et al., 2009). Ein nekrotischer Anteil über 30% der Gesamtfläche wird als nekrotischer Subtyp bezeichnet.

Typ 2 - Infektiös

Low-grade Infekte imponieren histologisch durch Granulationsgewebe mit Fibroblasten, reaktiver Gefäßproliferation und chronischen Ödemen. Besonders charakteristisch ist zudem eine erhöhte Anzahl neutrophiler Granulozyten. Dies wird durch Zählung der neutrophilen Granulozyten pro High-power Field (HPF) quantifiziert. Ein High-power Field beschreibt den durch ein Mikroskop bei 400-facher Vergrößerung sichtbaren Bereich. Eine Neutrophilen-Gesamtzahl über 23 pro 10 HPFs wird als diagnostischer Hinweis auf eine low-grade Infektion des Knies gewertet. High-grade Infektionen zeigen ein ähnliches histopathologisches Bild, jedoch mit deutlich erhöhter Neutrophilenzellzahl.

Typ 3 - Mischtyp

Es können sowohl abriebinduzierte als auch infektiös begründete Veränderungen beobachtet werden. Eine eindeutige Dominanz eines Typs liegt nicht vor.

Typ 4 - Indifferenztyp

Das Präparat ist von einem deutlichen Kollagenanteil dominiert und erinnert an das Bild einer Synovialmembran. Abriebpartikel sind nicht oder nur zu einem sehr geringen Anteil nachweisbar. Die Gesamtanzahl der neutrophilen Granulozyten liegt deutlich unter 23 pro 10 HPFs. Eventuell können vereinzelt lymphatische

Infiltrate nachgewiesen werden. Differentialdiagnostisch muss eine Arthrofibrose Grad 1 in Betracht gezogen werden, die histologisch ähnlich imponiert.

3.5 Mikrobiologie

Alle mikrobiologischen Gewebeproben wurden routinemäßig für mindestens 10 Tage inkubiert und an Tag eins, zwei und zehn auf Bakterienwachstum kontrolliert. Folgende Inkubationsmedien wurden verwendet:

- Columbia-Blut-Agar (Becton Dickinson): 37°C
- Schädler-Agar (Becton Dickinson): 37° unter anaeroben Bedingungen
- Thioglycolat-Bouillon (Becton Dickinson): 37° C

Falls eine Probe nach 10 Tagen Bebrütung ein fragliches Keimwachstum aufwies, wurde diese für vier Tage unter Verwendung eines Thioglycolat-Bouillon-Mediums zur weiteren Differenzierung bebrütet. Die Beobachtungsdauer von 10 Tagen gewährleistet eine verlässlichere Detektion von langsam wachsenden Bakterienpopulation als kürzere Bebrütungszeiten. Vor allem bei low-grade Infektionen treten diese Erreger mit langsamem Wachstum typischerweise auf (Fink et al., 2013; Schafer et al., 2008). Bei positivem Keimwachstum erfolgte die Identifizierung durch standardisierte mikrobiologische Verfahren, einschließlich biochemischer Charakterisierung mit dem API System (BioMerieux, Nürtingen, Deutschland). Gemäß aktueller Empfehlungen wurde ein Nachweis desselben Erregers in zwei verschiedenen Kulturen als Infektion gewertet. Das Wachstum eines Keims in einer einzelnen Kultur galt nur beim Nachweis eines virulenten Erregers (z.B. *Staphylococcus aureus*) oder in Kombination mit dem histologischen Nachweis einer Infektion als positiv; andernfalls wurde die Probe als kontaminiert eingestuft (Fink et al., 2013).

3.6 Revisionsoperation

Bei einem Teil der Patienten erfolgte nach Hinweis auf eine Infektion ein Prothesenausbau. Im Rahmen der Operation wurden aus suspekten Bereichen mindestens fünf Proben für die mikrobiologische und eine Probe für die

histologische Auswertung entnommen. Weiter wurde die entfernte Prothese zur Sonikation eingesandt.

3.6.1 Sonikation

Die Sonikation bietet die Möglichkeit den Biofilm auf der Prothese aufzubrechen und dadurch die diagnostische Sensitivität für einen periprothetischen Infekt zu erhöhen. Die Durchführung erfolgte gemäß allgemein etablierter Methodik (Renz et al., 2015).

3.7 Datenerfassung, Darstellung und statistische Auswertung

Die Durchführung der Datenerfassung und Darstellung erfolgte unter Verwendung der Software Microsoft Excel für Mac Version 2016 (Microsoft, USA). Die statistische Auswertung wurde mit GraphPad Prism für Mac Version 7.0d (GraphPad Software, San Diego, USA) erstellt.

Es erfolgte die Berechnung der Sensitivität, Spezifität und des positiven prädikativen Werts (PPV) und des negativen prädikativen Werts (NPV) der einzelnen diagnostischen Parameter. Zudem wurde die Likelihood Ratio (LR) zur Darstellung der diagnostischen Relevanz ermittelt. Die statistische Relevanz wurde mittels des McNemar's Test berechnet, wobei ein p-Wert $> 0,05$ als nicht signifikant galt.

Abschließend wurde die Übereinstimmung der Ergebnisse der diagnostischen Methoden mit dem κ - Koeffizienten nach Cohen dargestellt.

$< 0,00$	Geringer als erwartete zufällige Übereinstimmung
$0,00 - 0,2$	Sehr schwach
$0,21 - 0,4$	Schwach
$0,41 - 0,6$	Mäßig
$0,61 - 0,8$	Gut
$>0,8$	Sehr gut

Abb. 4: Interpretation des κ - Koeffizienten nach Co

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Für die vorliegende Studie wurden 52 Patienten rekrutiert, bei denen bei Verdacht einer periprothetischen Infektion der einliegenden Endoprothese laut klinikinternem Algorithmus die Indikation zur Zupfbiopsie bestand. Nach Ausschluss von 12 Patienten, wurden endgültig 40 Patienten in die nachfolgende Datenanalyse aufgenommen (Abb.5).

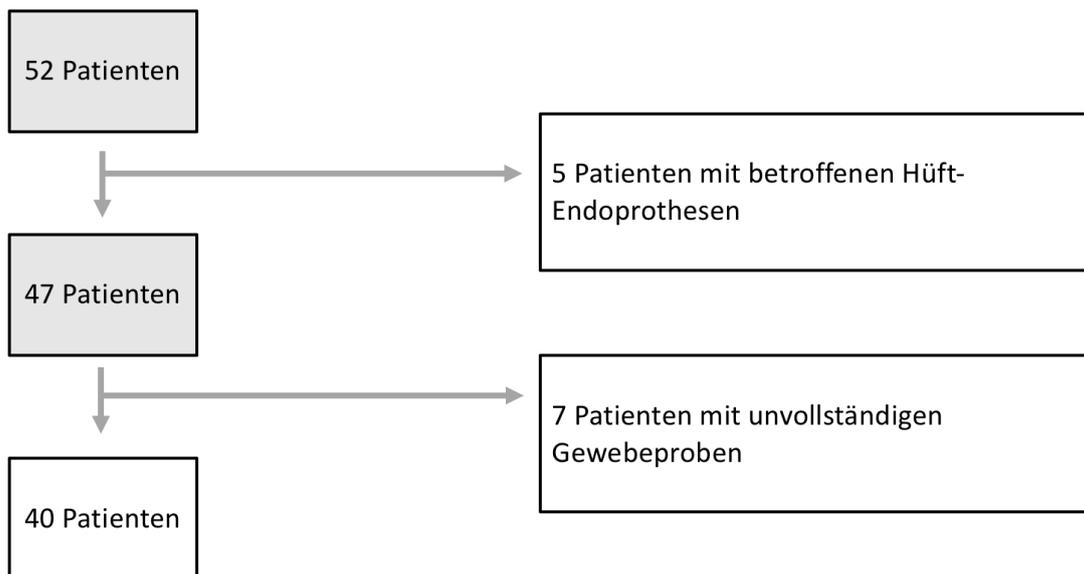


Abb. 5: Darstellung des Patientenkollektivs

Alle nachfolgenden Darstellungen beziehen sich auf die verbleibenden 40 Patienten.

4.2 Demographie

Tab. 5: Demographische Verteilung der Patienten (n=40)

Alter (Jahre)	65,3 ± 11,3			
	Männlich		Weiblich	
Geschlecht	13		27	
Größe (m)	1,73	± 0,1	1,64	± 0,1
Gewicht (kg)	84,9	± 13,3	80,7	± 14,2
BMI	28,5	± 3,5	29,9	± 5
	Links		Rechts	
Seitenverteilung	42,5% (n=17)		57,5% (n=23)	

4.3 Voroperationen

Bei 38,5% (n=15) der Patienten war am betroffenen Gelenk zuvor nur die Primärimplantation der Prothese erfolgt. 61,5% (n=24) der Patienten gaben zusätzliche Eingriffe an. Bei einem Patienten lagen keine Informationen zu Voroperationen vor.

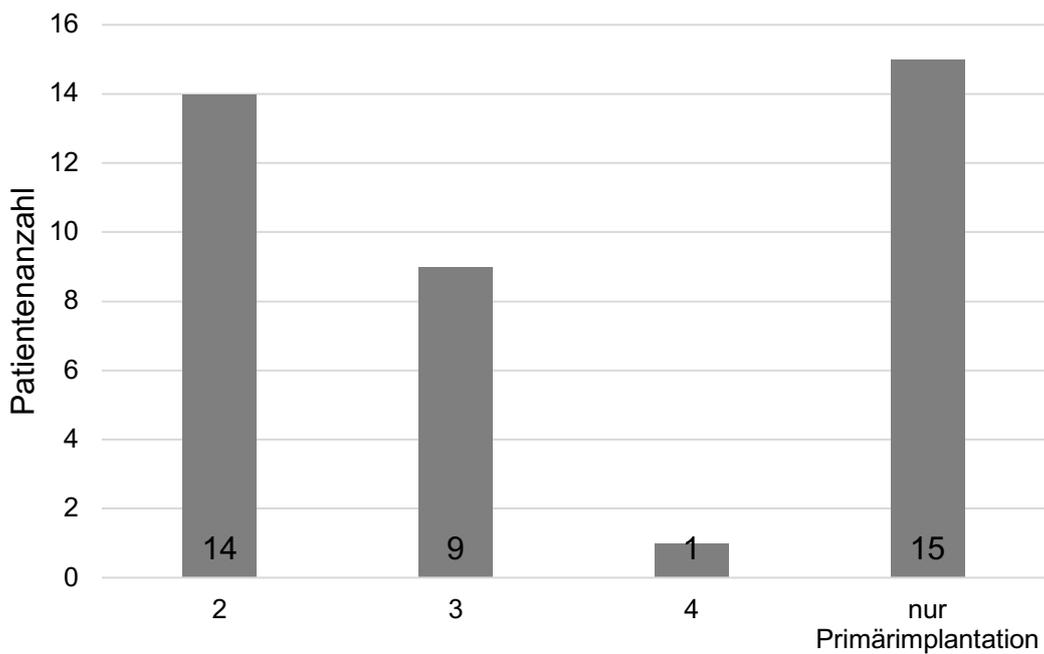


Abb. 6: Erfolgte Voroperationen inklusive der Primärimplantation

4.3.1 Septische Voroperationen

Von den 24 mehrfach voroperierten Patienten waren bei nur 4 Patienten (16,7%) die vorherigen Eingriffe aufgrund eines septischen Geschehens erfolgt. Bei keinem dieser Patienten konnte abschließend ein periprotetischer Infekt diagnostiziert werden. Die vereinzelt positiven Ergebnisse wurden als Kontamination gewertet.

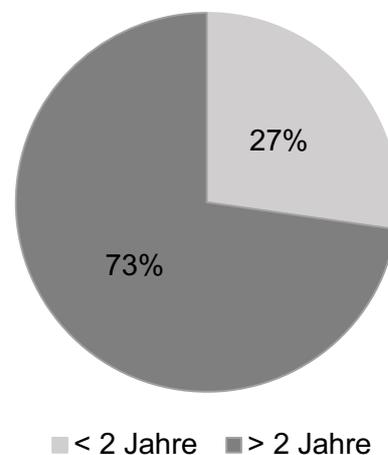
Tab. 6: Befunde der Punktion und der diagnostischen Arthroskopie im Rahmen unserer Studie von den Patienten mit einem früheren septischen Wechsel

Patient (ID)	Punktion	Blinde Biopsie	Gezielte Biopsie	Explantation
16	-	+	-	-
21	-	-	-	-
23	+	-	-	-
32	-	-	-	n.a.

4.3.2 Zeitabstand der letzten erfolgten Operation bis zur Biopsie

Der kürzeste Abstand betrug 4 Monate und der längste 15,7 Jahre. Durchschnittlich erfolgte die Biopsie 3,1 Jahre nach dem letzten Eingriff. Bei 22 Patienten lag die letzte Operation unter zwei Jahre zurück und bei 17 über zwei Jahre. Bei den 11 Patienten mit auffälligen Befunden (Punktion, Biopsie oder Revisionsoperation) lag bei der Mehrzahl die letzte erfolgte Operation über 2 Jahre zurück.

Abb. 7: Patienten des Gesamtkollektivs mit auffälliger Punktion, Biopsie oder Revisionsoperation (n=11) eingeteilt nach dem Zeitabstand zwischen der letzten erfolgten Operation und der Biopsie



4.4 Ergebnisse der Laboruntersuchung und Gelenkpunktion

Tab. 7: Zusammenfassung der auffälligen Labor - und Punktionsbefunde

	Anzahl auffälliger Patienten
CRP >0,5 mg/dl	14
Leukozyten >9 G/l	5
Positive Gelenkpunktionen (Anzahl)	5

4.4.1 Ergebnisse der präoperativen Laboruntersuchungen

71,4% der CRP-Werte lagen zwischen 0,5 bis 1,85 mg/dl. Vier Patienten wiesen höhere Werte auf (1,9 - 24,2 mg/dl). Die mittlere Leukozytenerhöhung betrug $9,74 \pm 0,75$ G/l. Der Maximalwert betrug 10,95 G/l.

4.4.2 Gelenkpunktion

Bei 5 Patienten wurden unter Einbeziehung der Gesamtzellzahl und Zelldifferenzierung sowie der mikrobiologischen Untersuchung die Punktion als positiv bewertet. Die Kombination aus einem auffälligen CRP-Wert und einer erhöhten Leukozytenzahl wurde bei 2 Patienten nachgewiesen. Die Punktion war in beiden Fällen negativ (Zellzahl/Zelldifferenzierung, Mikrobiologie).

4.5 Ergebnisse der Biopsie

4.5.1 Operationsdauer

Die ungezielte und gezielte Biopsie wurde innerhalb einer Operation durchgeführt. Die mittlere Operationszeit betrug $25,4 \pm 12$ Minuten.

4.5.2 Mikrobiologische Befunde der ungezielten Biopsie

Bei 17,5% (n=7) der Patienten wurde in mindestens einer Gewebeprobe ein Keimwachstum beobachtet. Von diesen wurde in 71,4% (n=5) der Fälle die Erregernachweise als Kontamination gewertet. Ein relevanter Keimnachweis gelang bei zwei Patienten. In beiden Fällen wurde *Propionibacterium acnes* isoliert.

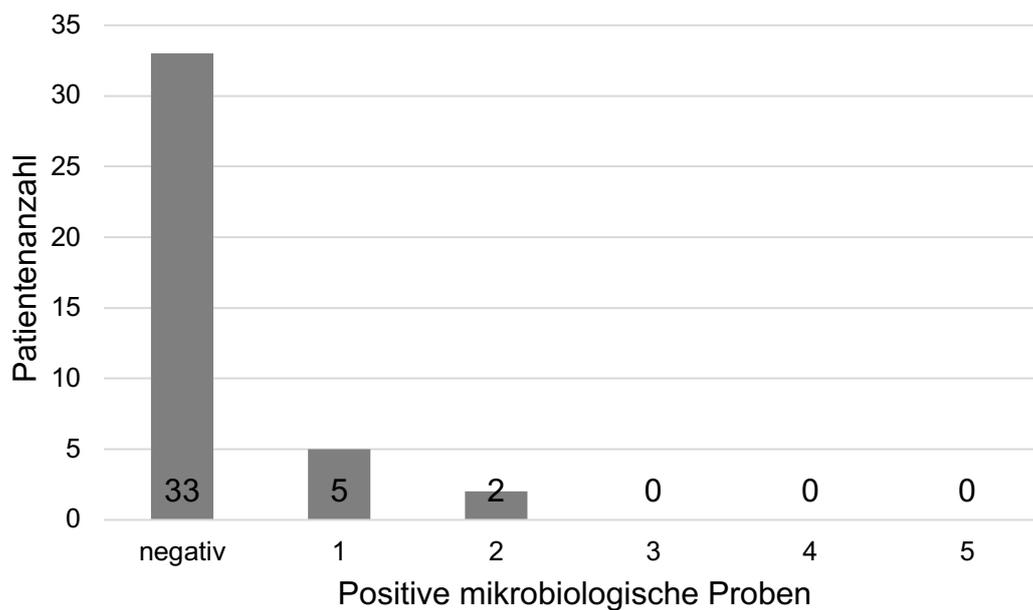


Abb. 8: Patienten nach der Anzahl positiver Gewebeproben (ungezielt)

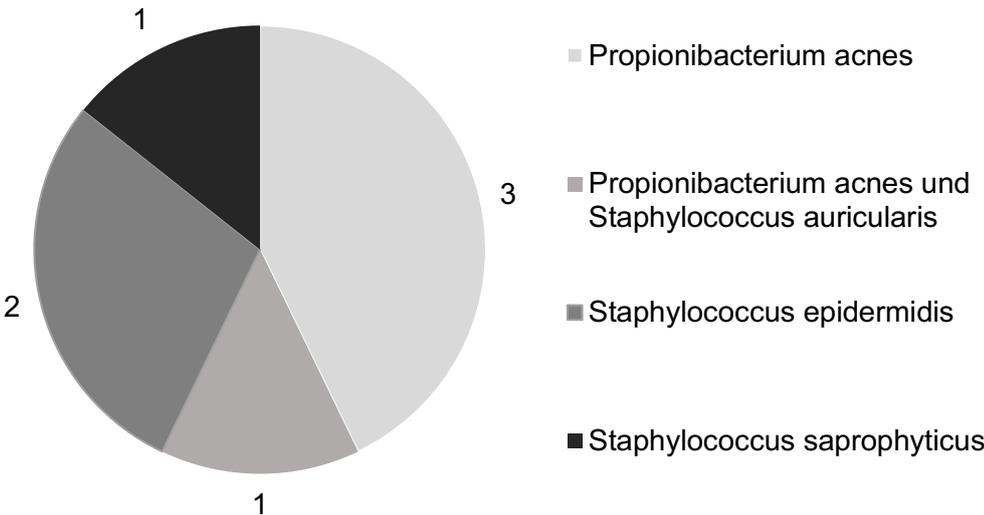


Abb. 9: Nachgewiesene Erreger (ungezielt) bei den 7 Patienten mit positiven Befunden

4.5.3 Mikrobiologische Befunde der gezielten Biopsie

Unter der gezielten Biopsie wurde bei 12,5% (n=5) der Patienten in mindestens einer Gewebeprobe ein Erregerwachstum beobachtet. Alle auffälligen Befunde wurden als Kontamination gewertet. Eine positive Probe wurde initial als Kontamination (*Propionibacterium acnes*) gewertet. Im Rahmen des histologischen Befundes wurde nachfolgend ein periprothetischer Infekt diagnostiziert.

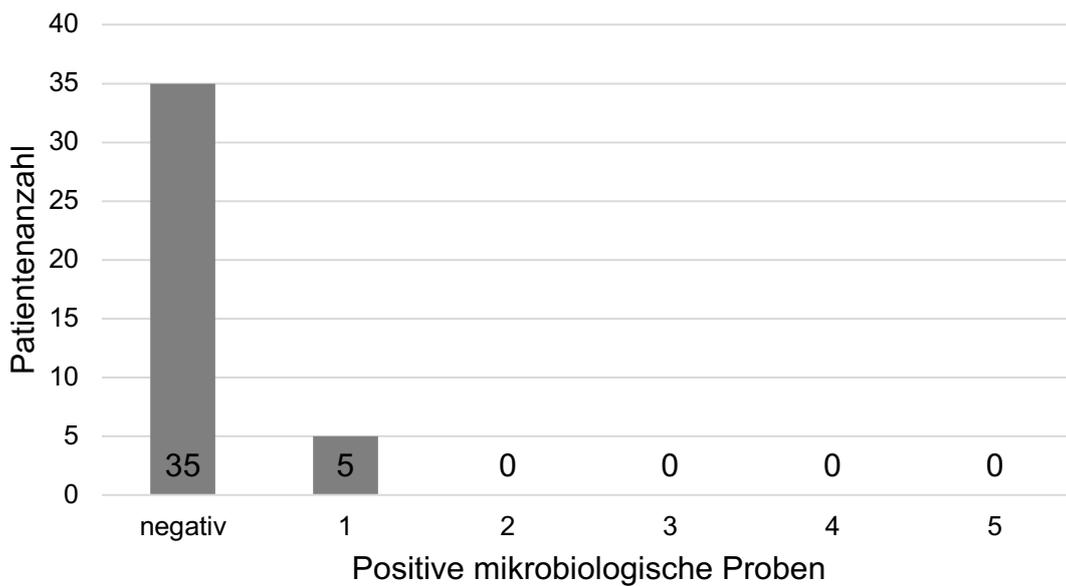


Abb. 10: Patienten nach der Anzahl positiver Gewebeproben (gezielt)

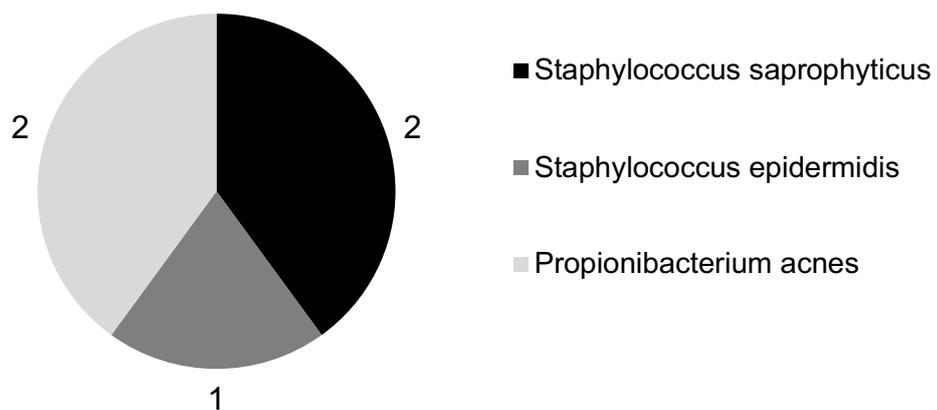


Abb. 11: Nachgewiesene Erreger (gezielt) bei den 5 Patienten mit positiven Befunden

4.5.4 *Histologische Befunde der ungezielten Biopsie*

Bei 12 Patienten war das abgenommene Gewebematerial nicht repräsentativ für eine Synovialmembran. 7,1% (n=2) der beurteilbaren Patienten wurden histologisch suspekt klassifiziert. Ein Keimnachweis im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung gelang in keinem der Fälle.

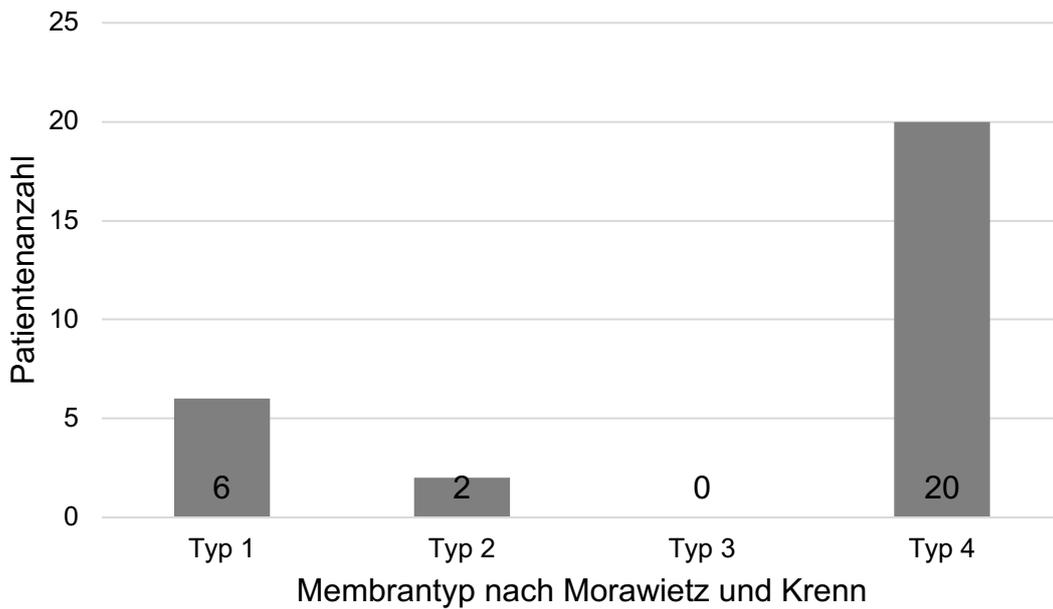


Abb. 12: Histologische Befunde der blinden Biopsie

4.5.5 Histologische Befunde der gezielten Biopsie

Bei der gezielten Biopsie waren 6 der entnommenen Proben nicht repräsentativ für eine Synovialmembran. 8,8% (n=3) der klassifizierbaren Patienten wurden als histologisch suspekt beurteilt. Es gelang nachfolgend in keinem Fall ein Keimnachweis.

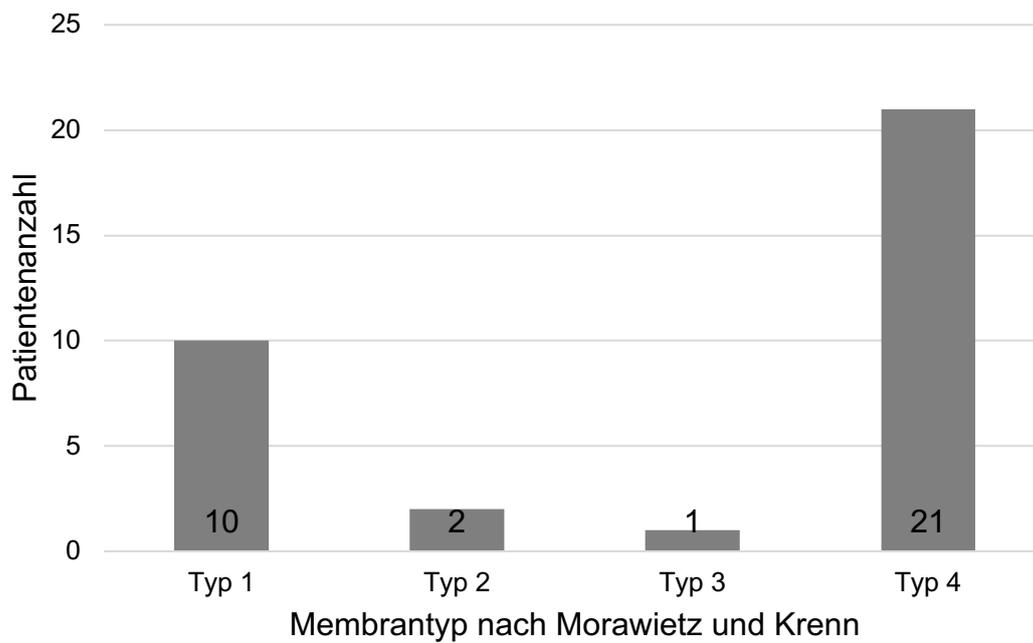


Abb. 13: Histologische Befunde der gezielten Biopsie

4.5.6 Vergleich der Ergebnisse der gezielten und ungezielten Biopsie

Tab. 8: Ergebnisse der Biopsie nach Evaluation histologischer und mikrobiologischer Befunde

	Ungezielte Biopsie (Anzahl)	Gezielte Biopsie (Anzahl)
Negativ	36	37
Positiv	4	3

In 92,5% der Fälle (n=37) stimmte die Interpretation der gezielten und ungezielten Biopsie überein. Davon war der Befund bei 35 Patienten negativ. Bei 2 Patienten wurde die Diagnose eines periprothetischen Infekts gestellt. Bei 7,5% der Patienten (n=3) stimmen die Ergebnisse der gezielten und ungezielten Biopsie nicht überein.

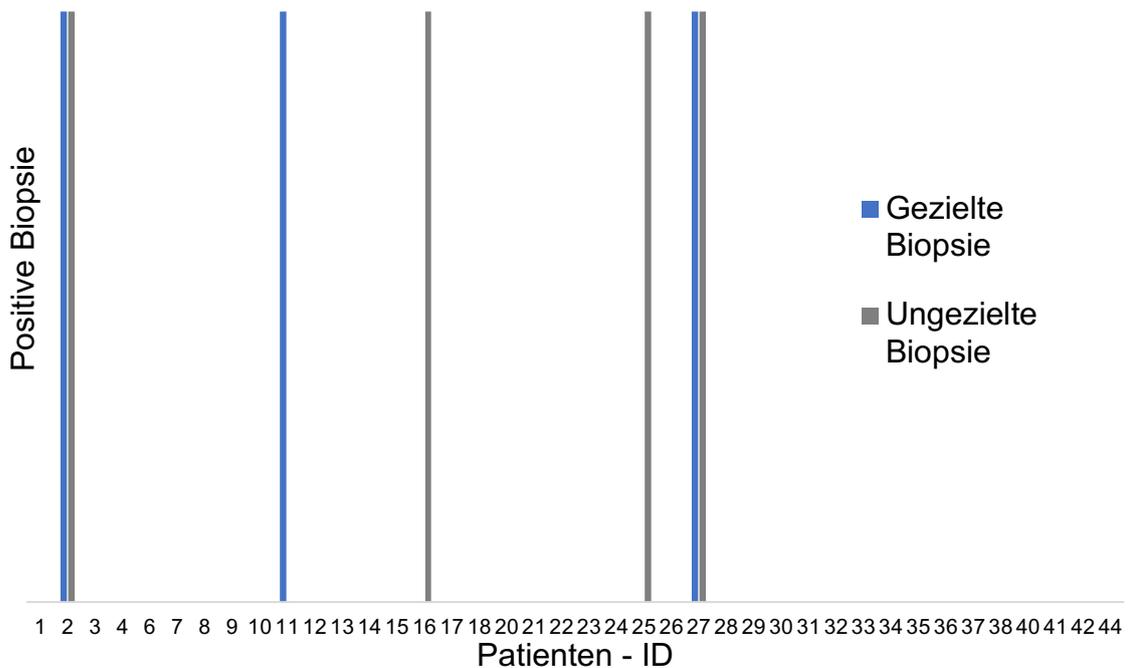


Abb. 14: Vergleich der gezielten und ungezielten Biopsie – Darstellung eines positiven Gesamtbefunds der Biopsie unter Zusammenschau der histologischen und mikrobiologischen Befunde je Patient mit einem Balken

Hinsichtlich der nicht übereinstimmenden Ergebnisse (n=3) unterschieden sich zweimal die mikrobiologischen Befunde (jeweils mit der gezielten Methodik negativ und der ungezielten positiv) und einmal die histologische Bewertung (ungezielt negativ, arthroskopisch gestützt positiv).

Mikrobiologische Befunde

In 77,5% der Fälle stimmten die mikrobiologischen Befunde der gezielten und ungezielten Biopsie überein. Nachfolgende Abbildung fasst die Befunde der einzelnen Patienten zusammen. Der Nachweis eines nicht virulenten Erregers in zwei verschiedenen Proben oder der Nachweis eines virulenten Erregers in einer Probe wurde als positiv bewertet. Eine Kontamination wurde bei einem Nachweis eines nicht-virulenten Erregers in nur einer Probeentnahme angenommen.

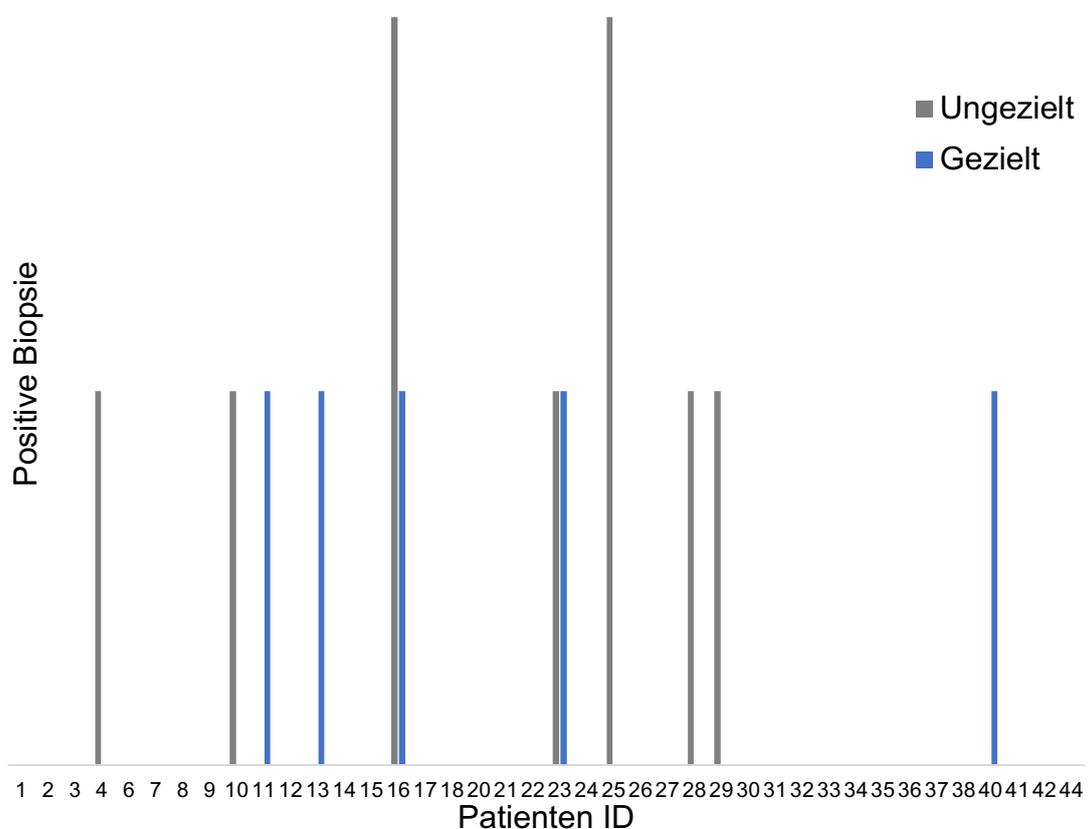


Abb. 15: Mikrobiologische Befunde der ungezielten und gezielten Biopsie im Vergleich; ein halber Balken illustriert eine Kontamination, ein ganzer Balken einen positiven Befund

Histologische Befunde

Die Befunde der gezielten und ungezielten Biopsie stimmten bei 75% (n=30) der Patienten überein. Von den 10 nicht übereinstimmenden Befunden (n=25%) wurde in 8 Fällen bei einer der beiden Biopsien eine nicht repräsentative Probe abgenommen. Bei einer nicht repräsentativen Probe entsprach das Probenmaterial keiner Synovialmembran, so dass keine histologische Klassifizierung erfolgen konnte.

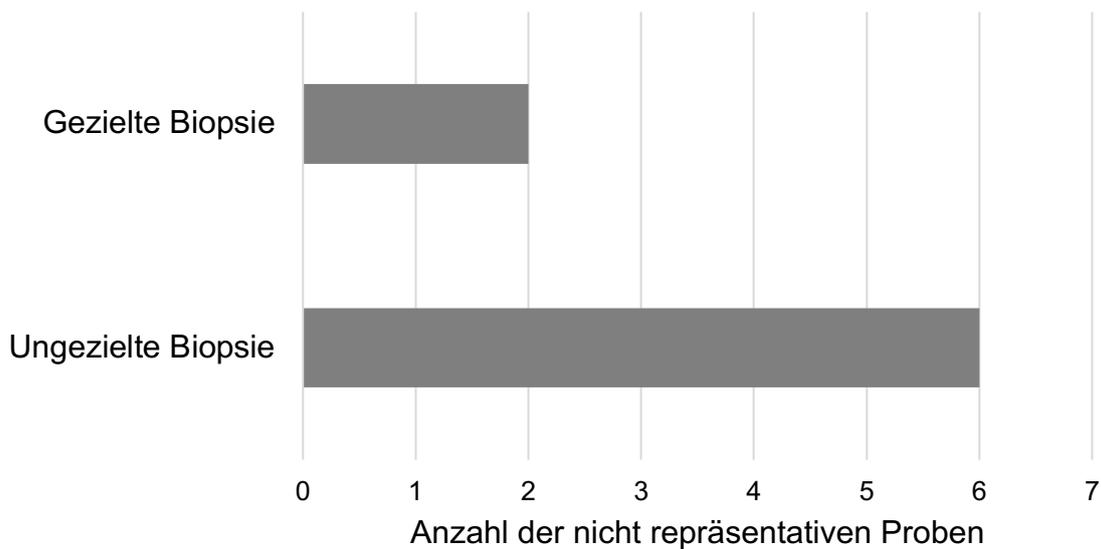


Abb. 16: Anzahl der 8 nicht repräsentativer Proben pro gezielte und ungezielte Biopsie

Ergebnisse

Gesamtergebnis und Wertigkeit der ungezielten Biopsie

Tab. 9: Wertigkeit der ungezielten Biopsie bezogen auf die gezielte Biopsie als etablierte Referenzmethode

	Ungezielte Biopsie
Sensitivität	66,7 %
(95% KI)	(0,12;0,98)
Spezifität	94,6%
(95% KI)	(0,82;0,99)
PPV	50,0%
(95% KI)	(0,09;0,91)
NPV	97,2%
(95% KI)	(0,86;1)

Die Ergebnisse beider Biopsiemethoden zeigten eine mäßige Übereinstimmung ($\kappa = 0,531$).

4.6 Revisionsoperation

4.6.1 Anzahl der Revisionsoperationen

Tab. 10: Im Zeitraum vom 07.01.2016 bis 12.12.2017 durchgeführte Revisionsoperationen

Revision	Anzahl der Patienten
Ja	19
Nein	21

In 26,3% (n=5) der Fälle wurde ein zweizeitiges und in 73,7% (n=14) ein einzeitiges Revisionsregime gewählt. Ein Patient wurde aufgrund fehlender Befunde in der nachfolgenden Datenanalyse nicht berücksichtigt. Zusammenfassend wurde bei 4 Patienten die Diagnose eines periprothetischen Infekts gestellt.

4.6.2 Mikrobiologische Befunde der Revision

75% der positiven Befunde wurden als Kontamination gewertet. In einem Fall wurde die Diagnose eines periprothetischen Infekts mit *Propionibacterium acnes* gestellt. Bei zusätzlicher Betrachtung der Ergebnisse der Sonikation konnte bei zwei weiteren Patienten zusätzlich ein mikrobiologisch positiver Befund erhoben werden.

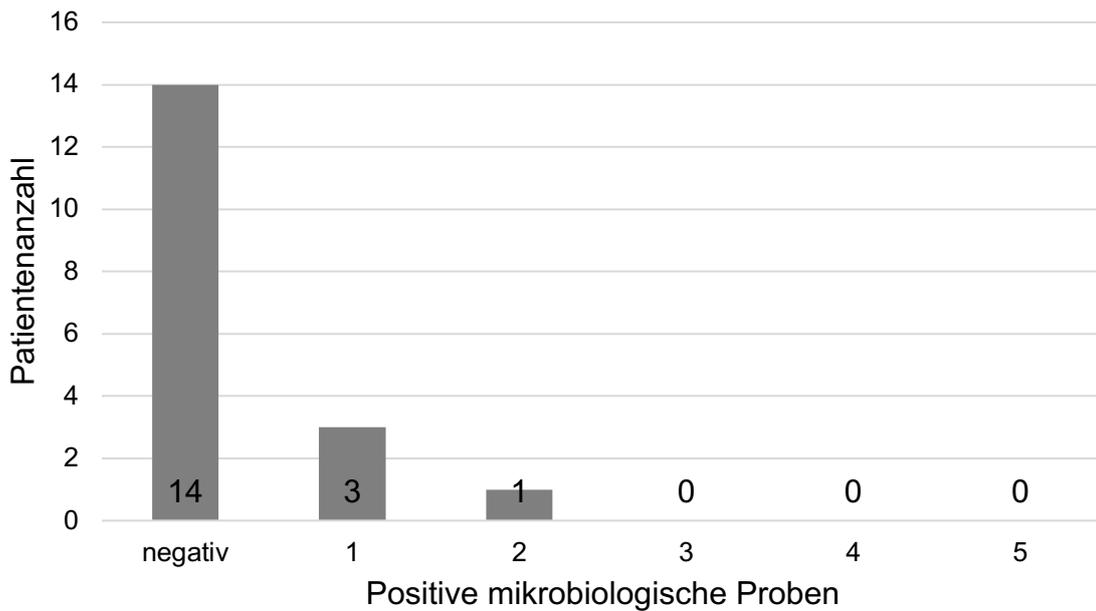


Abb. 17: Patienten nach der Anzahl positiver Gewebeproben (periprosthetische Membran)

4.6.3 Histologische Befunde der Revision

Alle Proben waren repräsentativ für eine periprosthetischen Membran. Ein Patient wurde histologisch als infektsuspekt klassifiziert. Ein zusätzlicher Keimnachweis gelang nicht.

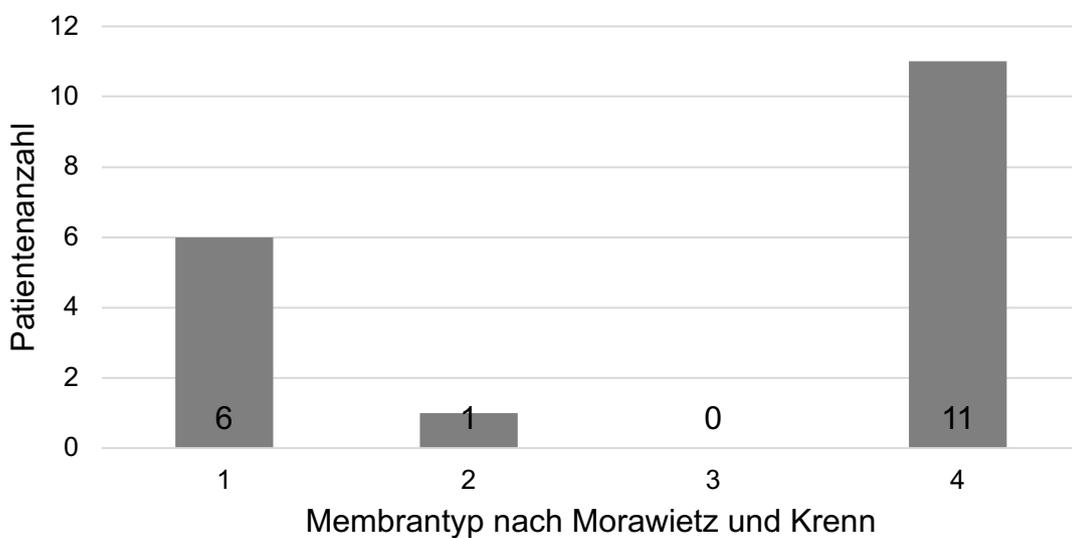


Abb. 18: Histologische Befunde der Revisionsoperationen

4.7 Vergleich der Ergebnisse der Biopsie und Revisionsoperation

Die mikrobiologische ($p= 0,371$) und histologische Untersuchung ($p=0,134$) der ungezielten Biopsie unterschieden sich statistisch nicht signifikant von den Ergebnissen der Revision. Die Ergebnisse der Histologie ($p=0,134$) und Mikrobiologie ($p=0,134$) der gezielten Biopsie wiesen ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zu der Revisionsoperation auf.

Die Übereinstimmung der ungezielten Mikrobiologie und der Revisionsoperation war im negativen Bereich und damit geringer als die erwartete zufällige Übereinstimmung ($\kappa = - 0,098$). Bei der ungezielten Histologie und der gezielten Mikrobiologie sowie Histologie konnte bei ausschließlich negativen Befunden kein PPV oder positiver Likelihood Ratio errechnet werden und führte daher zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit.

Tab. 11: Vergleich der mikrobiologischen und histologischen Befunde der Biopsien mit der Revisionsoperation als Goldstandard

	Ungezielte Biopsie		Gezielte Biopsie	
	Mikrobiologie	Histologie	Mikrobiologie	Histologie
Richtig Positiv (Anzahl)	0	0	0	0
Richtig negativ (Anzahl)	13	14	14	14
Falsch positiv (Anzahl)	1	0	0	0
Falsch negativ (Anzahl)	4	4	4	4
Sensitivität (95% KI)	0% (0;0,49)	0% (0;0,49)	0% (0;0,49)	0% (0;0,49)
Spezifität (95% KI)	92,90% (0,69;0,99)	100% (0,78;1)	100% (0,78;1)	100% (0,78;1)
PPV (95% KI)	0% (0;0,95)	-	-	-
NPV (95% KI)	76,50% (0,53;0,90)	77,80% (0,55;0,91)	77,80% (0,55;0,91)	77,80% (0,55;0,91)
Positiver LR	0	-	-	-

4.8 Evaluation des diagnostischen Algorithmus

Insgesamt stimmten 72,2% (n=13) der Ergebnisse der **ungezielten** Biopsie alleine mit denen der Revisionsoperationen überein.

Die ungezielte Biopsie alleine ($p = 0,371$) und die Revision waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Biopsie in Kombination mit einer Punktion ($p = 0,617$) oder mit einer Punktion und CRP ($p = 0,288$) zeigten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zu der Revision. Die Biopsie alleine ($\kappa = -0,098$) zeigte eine geringere Übereinstimmung als zufällig zu erwarten. Die Übereinstimmung der Kombination aus Biopsie mit Punktion und CRP ($\kappa = 0,053$) mit der Revision war sehr schwach. Die Biopsie kombiniert mit der Punktion zeigte die beste Übereinstimmung und stimmte insgesamt auch nur schwach mit der Revision überein ($\kappa = 0,217$).

Bei dem Vergleich der **gezielten** Biopsie mit den Ergebnissen der Revisionsoperationen konnten in 77,8% der Fälle die gleichen diagnostischen Schlüsse gezogen werden.

Der statistische Vergleich der Befunde der gezielten Biopsie alleine mit denen der Revision war aufgrund der ausschließlich negativen Befunde (n=18; davon 14 richtig negativ und 4 Befunde falsch negativ) eingeschränkt beurteilbar. Die Berechnung des PPV und der Likelihood Ratio war nicht möglich. Ebenso konnte kein sinnvoll interpretierbarer Kappa-Koeffizient zur Quantifizierung der Übereinstimmung der gezielten Biopsie und der Revisionsoperation errechnet werden. Bei Betrachtung der Biopsie in Kombination mit der Punktion und den CRP-Werten konnte eine sehr schwache Übereinstimmung ($\kappa = 0,113$) beobachtet werden. Ein statistisch signifikanter Unterschied zur Revisionsoperation ($p = 0,450$) zeigte sich nicht. Die Biopsie in Kombination mit der Punktion zeigte ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Revisionsoperation ($p = 0,248$). Die Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Revision war schwach ($\kappa = 0,341$).

Tab. 12: Wertigkeit des diagnostischen Algorithmus mit der **ungezielten Biopsie**

		ASK	ASK mit Punktion	ASK mit Punktion und CRP
Richtig	positiv	0	1	2
(Anzahl)				
Richtig	negativ	13	13	8
(Anzahl)				
Falsch	positiv	1	1	6
(Anzahl)				
Falsch negativ		4	3	2
(Anzahl)				
Sensitivität		0%	25%	50%
(95% KI)		(0;0,95)	(0,09;0,91)	(0,09;0,91)
Spezifität		92,90%	92,90%	57,1%
(95% KI)		(0,53;0,90)	(0,27;0,73)	(0,33;0,79)
PPV		0%	50%	25,0%
(95% KI)		(0;0,49)	(0,04;0,55)	(0,04;0,60)
NPV		76,50%	81,30%	80,0%
(95% KI)		(0,69;0,99)	(0,45;0,96)	(0,49;0,96)
Positiver LR		0	3,5	1,167

Tab. 13: Wertigkeit des diagnostischen Algorithmus mit der **gezielten Biopsie**

		ASK	ASK mit Punktion	ASK mit Punktion und CRP
Richtig (Anzahl)	positiv	0	1	2
Richtig (Anzahl)	negativ	14	14	9
Falsch (Anzahl)	positiv	0	0	5
Falsch (Anzahl)	negativ	4	3	2
Sensitivität (95% KI)		0% (0;0,49)	25% (0,01;0,7)	50 % (0,09;0,91)
Spezifität (95% KI)		100% (0,78;1)	100% (0,78;1)	64,3% (0,39;0,84)
PPV (95% KI)		-	100% (0,05;1)	28,6% (0,05;0,64)
NPV (95% KI)		77,80% (0,55;0,91)	82,40% (0,59;0,94)	81,8% (0,52;0,97)
Positive LR		-	-	1,4

5. Diskussion

Periprothetische Infektionen sind eine der schwerwiegendsten Komplikationen in der Endoprothetik. Für ein erfolgreiches Therapieregime ist eine schnelle und genaue Erregerdiagnostik essentiell. Besonders hervorzuheben ist eine Abgrenzung zur aseptischen Lockerung, die sich klinisch ähnlich wie eine spätchronische Infektion präsentieren kann. Jedoch liegt der aseptischen Lockerung ein völlig anderer Pathomechanismus zugrunde und erfordert dadurch ein unterschiedliches Therapiekonzept (Wirtz et al., 1997). Außerdem stehen auch beim Nachweis einer periprothetischen Infektion unterschiedliche therapeutische Maßnahmen zur Wahl, so dass eine genaue Differenzierung entscheidend ist. So kann ein Debridement mit Gelenksspülung und nachfolgender intensivierter Antibiotikagabe (DAIR = Debridement, antibiotic therapy and implant retention), ein Prothesenausbau oder sogar eine Amputation nötig werden (Gehrke et al., 2015; Kuiper et al., 2013; Osmon et al., 2013; Renz et al., 2016). Die Detektion periprothetischer Infekte stellt die heutige Medizin immer noch vor eine große Herausforderung. Über das beste Vorgehen dabei wird in der Literatur kontrovers diskutiert (Ahmad, Shaker, et al., 2016; Zimmerli et al., 2004). Eine tragende Rolle scheint jedoch die histologische und mikrobiologische Klassifizierung der Synovialmembran zu spielen. Daher ist es von besonderem Interesse eine verlässliche und einfache Technik zur Probenentnahme zu etablieren (Claassen et al., 2016; Fink et al., 2013; Muehlhofer et al., 2015).

In der vorliegenden Arbeit wurde in einem prospektiven Ansatz mit 52 Patienten ermittelt, ob eine ungezielte Probenentnahme ohne visuelle Kontrolle und eine gezielte Probenentnahme unter arthroskopischer Sicht gleichwertig sind. Dabei wurden bei jedem Patienten innerhalb einer Operation erst sechs ungezielte und nachfolgend sechs gezielte Abnahmen zum Vergleich entnommen. Danach erfolgte die histologische und mikrobiologische Untersuchung der Proben zur Identifizierung eines periprothetischen Infekts. Desweiteren wurde die Wertigkeit der einzelnen diagnostischen Tests zur Detektion eines periprothetischen Infekts untersucht.

Insgesamt stimmten in der Studie in 92,5% der Fälle (n=37) die Gesamtergebnisse der gezielten und ungezielten Biopsie überein. Nur bei drei der 40 Patienten wurden abweichende Befunde erhoben. Jedoch muss beachtet werden, dass bei 35 der 37 Patienten mit übereinstimmenden Biopsien der Endbefund negativ war und unter allen Patienten mit einem infektsuspekten Befund (n=5) nur noch eine Übereinstimmung von 40% (n=2) ermittelt werden konnte (diskrepanz: 1x Histologie nur gezielt positiv, 2x Mikrobiologie nur ungezielt positiv). Allerdings stellt eine Kontamination mit Hautkeimen ein großes Problem bei der Durchführung jeder Biopsie dar. Pattyn et al. konnte 2017 in einer prospektiven Studie mit 100 Patienten zeigen, dass 16% aller Biopsien falsch positive Befunde durch eine Kontamination aufwiesen. Die häufigsten Keime waren hierbei *Propionibacterium acnes* und *Staphylococcus epidermidis* (Pattyn et al., 2017). Auch in der vorliegenden Studie wurde bei den zwei obengenannten diskrepanz mikrobiologischen Befunden der ungezielten Biopsie *Propionibacterium acnes* nachgewiesen, so dass eine Kontamination mit Keimen der Hautflora nicht auszuschließen ist. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die geringe Gesamtanzahl an positiven Endbefunden einen direkten Vergleich erschwert. Insgesamt erreichte die ungezielte Biopsie mit der gezielten Biopsie als Referenzmethode eine Sensitivität von 66,7% und eine Spezifität von 94,6%. Der ermittelte NPV lag bei 97,2% und der PPV erreichte 50%.

Bisher wurde kein direkter Vergleich zwischen einer visuell kontrollierten und blinden Entnahme mit Hilfe einer konventionellen Arthroskopiezange in der Literatur beschrieben. Allerdings verfolgten Ploeger et al. in einer 2016 durchgeführten Studie einen ähnlichen Ansatz, dessen Ergebnisse darauf hindeuten, dass eine Probenentnahme ohne visuelle Kontrolle eine leichte und sichere Methode darstellt (Ploeger et al., 2016). In dieser Studie wurde jedoch keine konventionelle Arthroskopiezange, sondern eine von Hügler et al. neu entwickelte retrograde Gewebezange verwendet (Hügler et al., 2014). Ebenso fehlten in der Studie vergleichende Abnahmen mit der etablierten arthroskopischen Methode oder ein Vergleich mit den Ergebnissen einer nachfolgenden Revisionsoperation als Goldstandard. Wimmer et al. untersuchten 2017 in einer prospektiven nicht verblindeten Studie mit 30 Patienten ebenfalls, ob die Verwendung der retrograden Gewebezange ohne

visuelle Kontrolle effizient einen periprothetischen Infekt bei suspekten Hüftprothesen nachweisen kann. Die Studie verglich die Ergebnisse mit denen einer nachfolgenden Revisionsoperation und konnte dabei eine Übereinstimmung von 93% zeigen (Wimmer et al., 2017). In der vorliegenden Studie stimmten die Ergebnisse der ungezielten Biopsie in 72,2% (n= 13 von 18 Patienten) mit der Revisionsoperation überein und die der gezielten Biopsie in 77,8% (n=14 von 18 Patienten). Obwohl die Übereinstimmung niedriger als bei Wimmer et al. ist, so liefern beide Methoden in der Studie ähnliche Ergebnisse. Die geringere Übereinstimmung beider Biopsiemethoden mit dem Goldstandard der Gewebeentnahme aus dem periössären Prothesenteil während einer Revisionsoperation ist sicherlich zum Teil auch auf eine generell geringere diagnostische Wertigkeit der Biopsie aus synovialen Gelenkbereichen der Prothese ohne direkten Knochenkontakt zurückzuführen. Dies führt zwangsläufig zur Frage, ob die periprothetische Membran aus dem Gelenkbereich, der über eine Arthroskopie zugänglich ist, tatsächlich die periprothetische Membran aus dem periössären Bereich repräsentiert. Nach wie vor liegen hierzu keine validen Daten vor. Andererseits konnten Fink et al. zeigen, dass Biopsien der periprothetischen Membran aus den Schaftbereichen der Prothese, durchgeführt mittels Stanzinstrumenten, eine erhöhte Detektierbarkeit von periprothetischen Infekten haben können (Fink et al., 2008). Allerdings konnte im Rahmen der vorliegenden Studie bei 12 ungezielten Biopsien eine histologische Beurteilung aufgrund von nicht-repräsentativem Probenmaterial (6x quergestreifte Muskulatur, 6x Fett-/Bindegewebe) nicht durchgeführt werden. Die Befundung dieser Proben beruhte allein auf den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchungen. Bei der gezielten Biopsie betraf dies hingegen nur 6 Patienten. Die histologische Befundung spielt jedoch eine maßgebliche Rolle, da die kombinierte mikrobiologische und histologische Befundung eine bessere diagnostische Aussagekraft besitzt als die Mikrobiologie alleine (Fink et al., 2013). Es ist nicht auszuschließen, dass dies daher zu falsch negativen Befunden geführt haben könnte. Ursächlich für das häufigere Auftreten (n=12) nicht-repräsentativer Probenentnahmen bei der ungezielten Biopsie könnte ein falscher Abnahmeort durch die fehlende visuelle Kontrolle sein.

Die demographischen Daten des Patientenkollektivs sind typisch für die periprothetischer Infektionen. So zeigt sich im vorliegenden Patientenkollektiv ein Durchschnittsalter von 65,3 Jahren. Andere Studien zu periprothetischen Infekten zeigen eine sehr ähnliche Altersverteilung (Fernandez-Sampedro et al., 2017; Fink et al., 2013; Fuerst et al., 2005). Ebenfalls, wie bereits in anderen Studien beschrieben, zeigte auch das vorliegende Kollektiv vermehrt hohe BMI-Werte (Durchschnittswert 29,4). Ein erhöhter BMI wird häufig bei Patienten mit periprothetischen Infektionen beschrieben (Aggarwal et al., 2013; Fink et al., 2013). Derzeit wird diskutiert, ob ein hoher BMI als gesicherter Risikofaktor für die Entwicklung eines periprothetischen Infekts angenommen werden kann (Bozic et al., 2012; Kunutsor et al., 2016).

Die Mehrzahl der Patienten aus der vorliegenden Studie wurde zwischen der Primärimplantation und der Biopsie bereits operiert. Nur 38,5% (n= 15) der Patienten gaben die Erstimplantation als bisher einzig erfolgten Eingriff an. Dies deckt sich mit der Annahme, dass Patienten mit einer bereits erfolgten Revisionsoperation in der Anamnese ein höheres Risiko für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion haben (Berbari et al., 1998; Corvec et al., 2012; Peersman et al., 2001). Jedoch scheint das Vorliegen einer septischen Ursache als Grund für eine Revisionsoperation das Risiko einer erneuten periprothetischen Infektion nicht zu erhöhen. Bei keinem Patienten mit diesem Risikoprofil konnte im Verlauf der Diagnostik in der vorliegenden Studie ein Infekt nachgewiesen werden. Die höchste Inzidenz für das Auftreten periprothetischer Infekte ist in der Literatur innerhalb der ersten 2 Jahre nach Implantation beschrieben (Kurtz et al., 2010). Dagegen wurde die Indikation für eine diagnostische Biopsie bei den Studienteilnehmern durchschnittlich erst 3,2 Jahre nach dem letzten Eingriff gestellt. Zusätzlich lag bei der Mehrzahl der Patienten mit abschließendem Nachweis eines periprothetischen Infekts der letzte erfolgte Eingriff über 2 Jahren zurück. Kurtz et. al. unterschieden jedoch nicht zwischen Patienten mit frühen oder späten Infektionen, wohingegen in der vorliegenden Studie bereits initial nur Patienten mit dem Verdacht auf eine spätchronische Infektion eingeschlossen wurden. Dies könnte den unterschiedlichen Zeitpunkt der höchsten Inzidenz erklären.

Ein Vergleich der Biopsie mit einer nachfolgenden Revisionsoperation als Goldstandard deutet in der Studie auf eine kaum vorhandene diagnostische Relevanz der Biopsie hin (positiver LR = 0). Hierbei entsprachen sich die Ergebnisse der gezielten und ungezielten Biopsie im Wesentlichen. Bei keiner einzigen Biopsie konnte ein bestehender periprothetischer Infekt als hinreichend positiv identifiziert werden (Sensitivität = 0%). Die Spezifität hingegen zeigte vielversprechendere Werte: mit der gezielten Biopsie wurden alle negativen Befunde als hinreichend negativ erkannt und bei der ungezielten Biopsie lag die Spezifität immerhin bei 92,9%. Trotz vergleichbarer Spezifität und negativ prädikativer Werte (gezielt 77,8% und ungezielt 76,5%) entspricht sowohl die in der Studie ermittelte Sensitivität als auch der positiv prädikative Wert (0%) keinen in der Literatur vorliegenden Daten.

Tab. 14: Darstellung der Sensitivitäten, Spezifität, PPV und NPV der Biopsie alleine

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
(Aggarwal et al., 2013)	63,3%	97,7%	90,5%	88,5%
(Meermans et al., 2010)	79,1%	100%	100%	30,3%
(Fink et al., 2013)	82 %	98%	97%	87%
(Williams et al., 2004)	83%	90%	73,8%	93,8%
(Claassen et al., 2016)	88%	88%	70%	96%
(Fuerst et al., 2005)	100%	94,7%	87,4%	100%

Die Interpretation der Befunde der vorliegenden Studie stützt sich auf ein kleines Patientenkollektiv, da sich nur 19 Patienten im Verlauf der Studie für einen Revisionseingriff entschieden und so einen Vergleich der zuvor erhobenen Daten mit dem Goldstandard ermöglichten. Die in der vorstehenden Tabelle aufgeführten Studien hingegen umfassten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns alle ein Patientenkollektiv von mindestens 56 bis höchstens 273

Patienten. Als entscheidender Erklärungsgrund für die in der hier durchgeführten Studie erzielten Werte, ist zudem zu sehen, dass gemäß dem angewandten evidenz-basierten Infektalgorithmus die a-priori Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein eines Infektes als sehr gering einzustufen ist, da es sich um chronisch schmerzhaftes Knieprothesen mit unauffälligen systemischen Infektzeichen handelte. Im Rahmen der Revisionsoperation konnte abschließend nur bei einer sehr geringen Anzahl der Patienten (10%) tatsächlich ein periprothetischer Infekt nachgewiesen werden. Dabei muss berücksichtigt werden, dass eine schmerzhaftes Prothese eine Vielzahl von Gründen haben kann und periprothetische Infekte insgesamt eine niedrige Inzidenz aufweisen (Lutzner et al., 2011). Ebenso muss beachtet werden, dass eine Arthrofibrose nach Knieendoprothesen nicht im Zusammenhang mit einer zugrundeliegenden low-grade Infektion zu stehen scheint (Bruckner et al., 2019). Zusätzlich ist der Anteil spät chronischer Infekte an allen periprothetischen Infektionen ebenfalls deutlich geringer als frühe und akut hämatogene Infektionen (Fernandez-Sampedro et al., 2017). Desweiteren wird die Diagnostik spät chronischer Infekte durch das klinisch häufig polymorphe Beschwerdebild erschwert (Renz et al., 2016). In der vorliegenden Studie wurde außerdem nur bei Patienten mit einer zuvor negativen Punktion die Indikation für eine Biopsie gestellt. Dies macht eine hochaktive Entzündung mit prominenten Befunden zusätzlich sehr unwahrscheinlich. Die kombinierte Beurteilung von Punktions- und Biopsieergebnissen kann jedoch eine Möglichkeit sein, die Detektion periprothetischer Infekte zu verbessern. So konnten Fink et al. bei der Untersuchung von 100 Patienten mit im Rahmen der Revisionsoperation mikrobiologisch nachgewiesenem Infekt zeigen, dass eine Kombination aus Biopsie und Punktion eine bessere diagnostische Wertigkeit besitzt als die Biopsie allein (Fink et al., 2013). Auch in der hier durchgeführten Studie war die Kombination dieser Methoden mit einer besseren Aussagekraft verbunden. Die Sensitivität konnte dadurch immerhin auf 25% erhöht werden, während die Spezifität unverändert gut blieb. Zudem machten positive Befunde bei kombinierter Beurteilung der Punktion und gezielter Biopsie das Vorliegen einer periprothetischen Infektion sehr wahrscheinlich (PPV = 100%). Ebenso lässt sich sagen, dass ein periprothetischer Infekt relativ verlässlich ausgeschlossen werden konnte (NPV = 82,4%). Meermans et al. zeigten in einer retrospektiven

Studie mit 120 Patienten ebenfalls, dass die Kombination einer Biopsie mit einer Punktion eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 100% ergibt. Der errechnete PPV lag in dieser Studie bei 100% und der NPV bei 47,6% (Meermans et al., 2010). Der bessere NPV der Ergebnisse der vorliegenden Studie ist vermutlich u.a. auf die geringe Anzahl positiver Patienten in dem Gesamtkollektiv zurückzuführen.

Insgesamt wird die Punktion mit der Bewertung der mikrobiologischen Bebrütung, der synovialen Leukozytenanzahl und des synovialen Neutrophilenanteils (PMN%) neben der Biopsie als wichtige diagnostische Untersuchung beschrieben (Bedair et al., 2011; Cipriano et al., 2012). Jedoch variieren die Angaben zur Sensitivität der Punktion von 28% bis sogar 100% (Barrack et al., 1997; Claassen et al., 2014; Duff et al., 1996; Fink et al., 2008; Fuerst et al., 2005; Teller et al., 2000; Williams et al., 2004). Dies könnte unter anderem daran liegen, dass die Studien einen Zeitraum von 1984 bis 2012 abdecken sowie die Durchführung der Probenuntersuchung und die diagnostischen Kriterien einer periprothetischen Infektion nicht einheitlich sind (Schumacher et al., 1989; Tande et al., 2014). Allerdings existiert auch heute noch kein einheitliches Vorgehen zur Durchführung von Punktionen (Larsen et al., 2012). So wird unter anderem eine suffiziente Bebrütungsdauer von 7 bis hin zu 14 Tagen kontrovers diskutiert (Schafer et al., 2008; Schwotzer et al., 2014). Die Bebrütungsdauer spielt jedoch gerade bei der Diagnostik spät chronischer Infekte eine bedeutende Rolle. Häufig sind langsam wachsende Keime ursächlich und eine Detektion wird mit einer verlängerten Bebrütungsdauer wahrscheinlicher (Schafer et al., 2008). Daher wurde in der zugrundeliegenden Studie eine 10- bis 14-tägige Bebrütungszeit verwendet. Bei der Beurteilung der Punktion spielen jedoch nicht nur die mikrobiologischen Befunde, sondern auch die Leukozytenzahl und der Anteil neutrophiler Granulozyten an der Gesamtzellzahl eine essentielle Rolle (Bedair et al., 2011; Trampuz et al., 2004). Limitierend bei der Bewertung der Punktionsergebnisse ist bei der hier durchgeführten Studie miteinzubeziehen, dass durch eine Gerinnselbildung im Punktat bei fünf Punktionen keine zytologische Untersuchung erfolgen konnte. Dadurch stützte sich die diagnostische Beurteilung der betroffenen Proben ausschließlich auf mikrobiologische Befunde. Zudem wurde in der vorliegenden

Studie kein Leukozyten-Esterase-Teststreifen zur Beurteilung der Synovialflüssigkeit verwendet. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass dieser ein verlässliches Testinstrument bei der Diagnostik periprothetischer Infekte darstellen kann (Parvizi et al., 2011).

Gemäß aktueller Empfehlungen wurde in der vorliegenden Studie auch der CRP-Wert zusätzlich zur Biopsie und Punktion als Nebenkriterium beurteilt, um einen periprothetischen Infekt verlässlicher zu identifizieren (Parvizi et al., 2013). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten dann jedoch eine deutlich schlechtere Spezifität (64,3%) als bei isoliert-kombinierter Bewertung der Punktion und gezielter Biopsie. Der PPV betrug sogar nur noch 28,6% und der NPV 81,8%. Einzig die Sensitivität ließ sich von 25% auf 50% steigern, wobei jedoch kritisch zu betrachten ist, dass die Studie nur ein sehr kleines positives Patientenkollektiv enthält. Eine Studie von Fink et al. unterstützt ebenso die Annahme, dass die alleinige Kombination aus Biopsie und Punktion die höchste diagnostische Wertigkeit hat (Fink et al., 2013). Nichtsdestotrotz ist die tatsächliche diagnostische Rolle des CRP-Werts bei der Identifizierung periprothetischer Infekte bisher ungeklärt. In einer Studie von Fernandez-Sampedro et al. wird der CRP-Wert mit einer Sensitivität von 82,9% bei der Diagnostik spät chronischer Infekte beschrieben (Fernandez-Sampedro et al., 2017) und Fink et al. zeigten 2008 in einer Studie mit 145 Patienten eine Sensitivität von 72,5% (Fink et al., 2008). Demnach scheint ein unauffälliger CRP-Wert eine periprothetische Infektion unwahrscheinlich zu machen. Dem gegenüber steht eine Studie von Claassen et al. mit 56 Patienten, die auf eine schlechte diagnostische Wertigkeit des CRP-Wertes hindeutet; es konnte nur eine Sensitivität von 38% beobachtet werden (Claassen et al., 2016). Limitierend könnte der gewählte CRP-Grenzwert sein. Wie in der vorliegenden Studie galt auch bei Claassen et al. ein CRP > 0,5 mg/dl als auffällig. Fink et al. verwendete hingegen einen Cut-off Wert von > 1 mg/dl (Fink et al., 2013). Dies könnte daraufhin deuten, dass der CRP-Wert erst eine suffiziente Aussagekraft ab Werten über 1 mg/dl hat. Insgesamt ist der CRP-Wert jedoch ein relativ unspezifischer Parameter und um die Aussagekraft zu steigern, sollte der CRP-Wert routinemäßig mit anderen diagnostischen Tests wie der Punktion und Synovialbiopsie kombiniert werden (Fernandez-Sampedro et al., 2017; Fink et al., 2013; Parvizi, Zmistowski, et al., 2011). Dies liegt unter

anderem daran, dass die CRP-Werte bei spät chronischen Infekten häufig nur gering bis gar nicht erhöht sind (Perez-Prieto et al., 2017). Zudem kann der CRP-Wert durch Nebenerkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoider Arthritis, unabhängig vom Bestehen eines periprothetischen Infekts verändert sein (Ansar et al., 2013). Derzeit werden in der Literatur weitere Marker wie Interleukin-6 (IL-6), Procalcitonin, synoviales CRP und Alpha-Defensin als diagnostische Parameter beschrieben (Bottner et al., 2007; Parvizi et al., 2012). Ebenso wird der Nutzen einer präoperativen Polymerase-Kettenreaktion (PCR) oder eines Next Generation Sequenzierung bei Beurteilung der Synovialflüssigkeit zusätzlich zur Kultur diskutiert; erste Daten zeigen jedoch für die PCR keine signifikante Verbesserung der Diagnostik (Fink et al., 2018). Die Verwendung von IL-6 und Alpha-Defensin hingegen scheinen vielversprechende Ansätze zu sein (Riccio et al., 2018). Zum Nachweis eines tatsächlichen Nutzens müssen allerdings noch weitere Studien durchgeführt werden (Berbari et al., 2010; Di Cesare et al., 2005).

Zusammenfassung

Periprothetische Infektionen stellen nach wie vor ein diagnostisches Dilemma dar, insbesondere wenn es sich um gering virulente Keime als Verursacher der Infektion handelt. In der vorliegenden prospektiven Arbeit wurde in diesem Zusammenhang ein klinikinterner, evidenz-basierter Algorithmus auf seine Wertigkeit im Nachweis/Ausschluss einer Knieprotheseninfektion untersucht. Weiter wurde die Biopsieentnahme hinsichtlich blinder oder arthroskopisch-gestützter Technik untersucht. Die vorliegenden Daten zeigen zunächst, dass nach konsequenter Indikationsstellung für die Zupfbiopsie der Großteil der Patienten ohne Keimnachweis bzw. histologischen Infektnachweis blieb. Dies zeigt, dass der evidenz-basierte Algorithmus zum Nachweis eines low-grade Infektes bei einliegender Knieprothese nur unzureichend geeignet ist und die Anzahl unnötiger Zupfbiopsien unverändert hoch ist. Hinsichtlich der Art der Biopsieentnahme (blind vs. arthroskopisch gestützt) konnte gezeigt werden, dass die gezielte Biopsieentnahme der ungezielten bei der mikrobiologischen Beurteilung nicht maßgeblich überlegen ist. Es gilt jedoch hervorzuheben, dass aufgrund des verhältnismäßig kleinen Patientenkollektivs, in der vorliegenden Studie zwar eine scheinbare Übereinstimmung der gezielten und ungezielten Biopsie ermittelt werden konnte, eine Berechnung des β -Fehlers und somit der Nachweis, dass kein Unterschied zwischen den beiden Methoden besteht, allerdings nicht möglich war. Zudem weist die blinde Probenentnahme mit einem doppelt so hohen Anteil an nicht-repräsentativen histologischen Befunden eine gravierende Einschränkung auf und birgt weitere potentielle Limitationen, die in dieser Studie nicht abschließend evaluiert werden konnten. So muss unter anderem in Betracht gezogen werden, dass jede blinde Entnahme mit dem Risiko einhergeht, die einliegende Prothese zu beschädigen. Obwohl in der Studie bei der arthroskopischen Nachkontrolle in keinem Fall relevante Schäden an der Prothesenoberfläche beobachtet werden konnten, ist für eine abschließende Evaluierung eine Untersuchung mit einer größeren Patientenzahl notwendig. Abschließend lässt sich sagen, dass aufgrund der vorliegenden Daten eine Adaptation des verwendeten Infektalgorithmus nötig erscheint. Durch das Hinzuziehen weiterer anamnestischer Daten muss durch zukünftige Studien versucht werden, die grundsätzliche Wahrscheinlichkeit eines low-grade Infektes

weiter zu steigern, um schließlich die Indikation zur Zupfbiopsie noch enger stellen zu können. Hinsichtlich der Art der Biopsieentnahme sollte weiterhin eine arthroskopische Kontrolle erfolgen, da die blinde Biopsie bei der essentiellen histologischen Untersuchung durch einen hohen Anteil nicht repräsentativer Probenentnahmen eine gravierende Einschränkung aufweisen kann.

Literaturverzeichnis

Aggarwal, V. K., Higuera, C., Deirmengian, G., Parvizi, J., Austin, M. S. (2013). Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 471(10), 3196-3203.

Ahmad, S. S., Becker, R., Chen, A. F., Kohl, S. (2016). EKA survey: diagnosis of prosthetic knee joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 24(10), 3050-3055.

Ahmad, S. S., Shaker, A., Saffarini, M., Chen, A. F., Hirschmann, M. T., Kohl, S. (2016). Accuracy of diagnostic tests for prosthetic joint infection: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 24(10), 3064-3074.

Ansar, W., Ghosh, S. (2013). C-reactive protein and the biology of disease. *Immunol Res*, 56(1), 131-142.

Barrack, R. L., Jennings, R. W., Wolfe, M. W., Bertot, A. J. (1997). The Coventry Award. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop Relat Res*, 345, 8-16.

Bedair, H., Ting, N., Jacovides, C., Saxena, A., Moric, M., Parvizi, J., Della Valle, C. J. (2011). The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res*, 469(1), 34-40.

Berberi, E. F., Hanssen, A. D., Duffy, M. C., Steckelberg, J. M., Ilstrup, D. M., Harmsen, W. S., Osmon, D. R. (1998). Risk Factors for Prosthetic Joint Infection: Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*, 27(5), 1247-1254.

Berberi, E. F., Mabry, T., Tsaras, G., Spangehl, M., Erwin, P. J., Murad, M. H., Steckelberg, J., Osmon, D. (2010). Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 92(11), 2102-2109.

Boby, J. D., Jacobs, J. J. T., M., R.M., U., Aribindi, R., Sumner, D. R., Turner, T. M., Brooks, C. E. (1995). The Susceptibility of Smooth Implant Surfaces to Periimplant Fibrosis and Migration of Polyethylene Wear Debris. *Clin Orthop Relat Res*, 311, 21-39.

Bottner, F., Wegner, A., Winkelmann, W., Becker, K., Erren, M., Götze, C. (2007). Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 89(1), 94-99.

Bozic, K. J., Lau, E., Kurtz, S., Ong, K., Rubash, H., Vail, T. P., Berry, D. J. (2012). Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. *J Bone Joint Surg Am*, 94(9), 794-800.

Bruckner, C., Straube, E., Petersen, I., Sachse, S., Keller, P., Layher, F., Matziolis, G., Spiegl, U., Zajonz, D., Edel, M., Roth, A. (2019). Low-grade infections as a possible cause of arthrofibrosis after total knee arthroplasty. *Patient Saf Surg*, 13, 1.

Bryers, J. D., Characklis, W. G. (1982). Processes governing primary biofilm formation. *Biotechnology and Bioengineering*, 24(11), 2451-2476.

Cipriano, C. A., Brown, N. M., Michael, A. M., Moric, M., Sporer, S. M., Della Valle, C. J. (2012). Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am*, 94(7), 594-600.

Claassen, L., Ettinger, S., Pastor, M. F., Budde, S., Windhagen, H., Floerkemeier, T. (2016). The value of arthroscopic neosynovium biopsies to diagnose periprosthetic knee joint low-grade infection. *Arch Orthop Trauma Surg*, 136(12), 1753-1759.

Claassen, L., Radtke, K., Ettinger, M., Plaass, C., Lewinski, G. v. (2014). Preoperative diagnostic for periprosthetic joint infection prior to total knee revision arthroplasty. *Orthop Rev (Pavia)*, 6(3), 5437.

Corvec, S., Portillo, M. E., Pasticci, B. M., Borens, O., Trampuz, A. (2012). Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*, 35(10), 923-934.

Costerton, J. W., Montanaro, L., Arciola, C. R. (2005). Biofilm in implant infections: its production and regulation. *Int J Artif Organs*, 28(11), 1062-1068.

Della Valle, C., Parvizi, J., Bauer, T. W., DiCesare, P. E., Evans, R. P., Segreti, J., Spangehl, M., Watters, W. C. r., Keith, M., Turkelson, C. M., Wies, J. L., Sluka, P., Hitchcock, K. (2011). American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guideline on: The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 93(14), 1355-1357.

Di Cesare, P. E., Chang, E., Preston, C. F., Liu, C. J. (2005). Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 87(9), 1921-1927.

Duff, G. P., Lachiewicz, P. F., Kelley, S. S. (1996). Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 331, 132-139.

Fernandez-Sampedro, M., Farinas-Alvarez, C., Garces-Zarzalejo, C., Alonso-Aguirre, M. A., Salas-Venero, C., Martinez-Martinez, L., Farinas, M. C. (2017). Accuracy of different diagnostic tests for early, delayed and late prosthetic joint infection. *BMC Infect Dis*, 17(1), 592.

Fink, B., Gebhard, A., Fuerst, M., Berger, I., Schafer, P. (2013). High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res*, 471(3), 956-964.

Fink, B., Makowiak, C., Fuerst, M., Berger, I., Schafer, P., Frommelt, L. (2008). The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br.*, 90(7), 874-878.

Fink, B., Steurer, M., Hofacker, S., Schafer, P., Sandow, D., Schuster, P., Oremek, D. (2018). Preoperative PCR analysis of synovial fluid has limited value

for the diagnosis of periprosthetic joint infections of total knee arthroplasties. *Arch Orthop Trauma Surg.*, 138(6), 871-878.

Fuerst, M., Fink, B., Ruther, W. (2005). The value of preoperative knee aspiration and arthroscopic biopsy in revision total knee arthroplasty. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 143(1), 36-41.

Gehrke, T., Alijanipour, P., Parvizi, J. (2015). The management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Joint J.*, 97-B (10 Suppl A), 20-29

Gristina, A. G., Costerton, J. W. (1985). Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am*, 67(2), 264-273.

Grogan, T. J. D., F., Rollins, J. A., H.C. (1986). Deep sepsis following total knee arthroplasty. Ten-year experience at the University of California. *J Bone Joint Surg Am*, 68(2), 226-234.

Holinka, J., Bauer, L., Hirschl, A. M., Graninger, W., Windhager, R., Presterl, E. (2011). Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res*, 29(4), 617-622.

Hugle, T., Leumann, A., Pagenstert, G., Paul, J., Hensel, M., Barg, A., Foster-Horvath, C., Nowakowski, A. M., Valderrabano, V., Wiewiorski, M. (2014). Retrograde synovial biopsy of the knee joint using a novel biopsy forceps. *Arthrosc Tech*, 3(3), e317-319.

Huotari, K., Peltola, M., Jansen, E. (2015). The incidence of late prosthetic joint infections: a registry-based study of 112,708 primary hip and knee replacements. *Acta Orthop*, 86(3), 321-325.

Jansen, E., Huhtala, H., Puolakka, T., Moilanen, T. (2009). Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am*, 91(1), 38-47.

Kapadia, B. H., Berg, R. A., Daley, J. A., Fritz, J., Bhave, A., Mont, M. A. (2016). Periprosthetic joint infection. *The Lancet*, 387(10016), 386-394.

Koski, J. M., Helle, M. (2005). Ultrasound guided synovial biopsy using portal and forceps. *Ann Rheum Dis*, 64(6), 926-929.

Krenn, V., Morawietz, L., Perino, G., Kienapfel, H., Ascherl, R., Hassenpflug, G. J., Thomsen, M., Thomas, P., Huber, M., Kendoff, D., Baumhoer, D., Krukemeyer, M. G., Natu, S., Boettner, F., Zustin, J., Kolbel, B., Ruther, W., Kretzer, J. P., Tiemann, A., Trampuz, A., Frommelt, L., Tichilow, R., Soder, S., Muller, S., Parvizi, J., Illgner, U., Gehrke, T. (2014). Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*, 210(12), 779-786.

Kuiper, J. W., Vos, S. J., Saouti, R., Vergroesen, D. A., Graat, H. C., Debets-Ossenkopp, Y. J., Peters, E. J., Nolte, P. A. (2013). Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention):

analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop*, 84(4), 380-386.

Kuiper, J. W., Willink, R. T., Moojen, D. J., Bekerom, M. P. v. d., Colen, S. (2014). Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: Review of current concepts. *World J Orthop*, 5(5), 667-676.

Kunutsor, S. K., Whitehouse, M. R., Blom, A. W., Beswick, A. D. (2016). Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11(3), e0150866.

Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F., Halpern, M. (2007). Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*, 89(4), 780-785.

Kurtz, S. M., Ong, K. L., Lau, E., Bozic, K. J., Berry, D., Parvizi, J. (2010). Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 468(1), 52-56.

Larsen, L. H., Lange, J., Xu, Y., Schønheyder, H. C. (2012). Optimizing culture methods for diagnosis of prosthetic joint infections: a summary of modifications and improvements reported since 1995. *J Med Microbiol*, 61(Pt 3), 309-316.

Lehman, C. R., Ries, M. D., Paiement, G. D., Davidson, A. B. (2001). Infection after total joint arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus or intravenous drug use. *J Arthroplasty*, 16(3), 330-335.

Lidwell, O. M., Elson, R. A., Lowbury, E. J. L., Whyte, W., Blowers, R., Stanley, S. J., Lowe, D. (2009). Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection: A multicenter study of 8,052 joint replacement operations. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 58(1), 4-13.

Lutzner, J., Hubel, U., Kirschner, S., Gunther, K. P., Krummenauer, F. (2011). Long-term results in total knee arthroplasty. A meta-analysis of revision rates and functional outcome. *Chirurg*, 82(7), 618-624.

Mahendra, G., Pandit, H., Kliskey, K., Murray, D., Gill, H. S., Athanasou, N. (2009). Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthopaedica*, 80(6), 653-659.

McMillan, S., Saini, S., Alyea, E., Ford, E. (2017). Office-Based Needle Arthroscopy: A Standardized Diagnostic Approach to the Knee. *Arthrosc Tech*, 6(4), e1119-e1124.

Meermans, G., Haddad, F. S. (2010). Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop Relat Res*, 468(5), 1410-1417.

Melendez, D., Osmon, D., Quaintance, K. E. G., Hanssen, A. D., Patel, R. (2014). Comparison of the 2011 Musculoskeletal Infection Society (MSIS), the 2013 International Consensus Meeting (ICM) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Diagnostic Criteria for Prosthetic Joint Infection (PJI). *Open Forum Infectious Diseases*, 1(suppl_1), S196-S196.

- Meschede, M., Thole, C., Schröder, T., Dippmann, A. K., Kähler, M. (2016). Knieendoprothesenversorgung. *BQS Qualitätsreport*, 153-157.
- Muhlhofer, H. M., Schauwecker, J., Banke, I. J., Eisenhart-Rothe, R. v. (2015). Septic endoprosthesis exchange : Preoperative diagnosis and reimplantation. *Orthopade*, 44(12), 946-951.
- Osmon, D. R., Berbari, E. F., Berendt, A. R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J. M., Rao, N., Hanssen, A., Wilson, W. R.; Infectious Diseases Society of America. (2013). Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 56(1), e1-e25.
- Otto-Lambertz, C., Yagdiran, A., Wallscheid, F., Eysel, P., Jung, N. (2017). Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Dtsch Arztebl Int*, 114(20), 347-353.
- Parvizi, J., Gehrke, T. (2013). Proceedings of the International Consensus Meeting of Periprosthetic Joint Infection. https://www.efort.org/wp-content/uploads/2013/10/Philadelphia_Consensus.pdf, aufgerufen am 16.03.2018
- Parvizi, J., Gehrke, T., Chen, A. F. (2013). Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*, 95(B), 1450–1452.
- Parvizi, J., Jacovides, C., Adeli, B., Jung, K. A., Hozack, W. J. (2012). Mark B. Coventry Award: synovial C-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 470(1), 54-60.
- Parvizi, J., Jacovides, C., Antoci, V., Ghanem, E. (2011). Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*, 93(24), 2242-2248.
- Parvizi, J., Tan, T. L., Goswami, K., Higuera, C., Della Valle, C., Chen, A. F., Shohat, N. (2018). The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*, 33(5), 1309-1314 e1302.
- Parvizi, J., Zmistowski, B., Berbari, E. F., Bauer, T. W., Springer, B. D., Della Valle, C. J., Garvin, K. L., Mont, M. A., Wongworawat, M. D., Zalavras, C. G. (2011). New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*, 469(11), 2992-2994.
- Patel, A., Pavlou, G., Mujica-Mota, R. E., Toms, A. D. (2015). The epidemiology of revision total knee and hip arthroplasty in England and Wales: a comparative analysis with projections for the United States. A study using the National Joint Registry dataset. *Bone Joint J*, 97-B(8), 1076-1081.
- Pattyn, C., De Bo, T., Anthonissen, J., Willekens, P., Claeys, G., Audenaert, E. A. (2017). Contamination risk of synovial biopsy cultures in total hip arthroplasty: a prospective review of 100 cases. *Hip Int*, 27(6), 595-598.

- Peersman, G., Laskin, R., Davis, J., Peterson, M. (2001). Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*(392).
- Perez-Prieto, D., Portillo, M. E., Puig-Verdie, L., Alier, A., Martinez, S., Sorli, L., Horcajada, J. P., Monllau, J. C. (2017). C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop*, 41(7), 1315-1319.
- Ploeger, M. M., Groezinger, A., Randau, T. M., Friedrich, M. J., Wirtz, D. C., Gravius, S., Wimmer, M. D. (2016). Intra-articular Sampling with Novel Biopsy Forceps: a Simple and Reliable Diagnostic Procedure for Patients with Periprosthetic Infections of the Knee Joint. *Z Orthop Unfall*, 154(5), 521-523.
- Pons, M., Anglés, F., Sánchez, C., Matamala, A., Cuchi, E., Salavert, M., Forcada, P., Ferrer, H. (1999). Infected total hip arthroplasty--the value of intraoperative histology. *Int Orthop*, 23(1), 34-36.
- Renz, N., Cabric, S., Janz, V., Trampuz, A. (2015). Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation. *Orthopade*, 44(12), 942-945.
- Renz, N., Muller, M., Perka, C., Trampuz, A. (2016). Implant-associated infections - Diagnostics. *Chirurg*, 87(10), 813-821.
- Renz, N., Perka, C., Trampuz, A. (2016). Management of periprosthetic infections of the knee. *Orthopade*, 45(1), 65-71.
- Riccio, G., Cavagnaro, L., Akkouche, W., Carrega, G., Felli, L., Burastero, G. (2018). Qualitative Alpha-defensin Versus The Main Available Tests For The Diagnosis Of Periprosthetic Joint Infection: Best Predictor Test? *J. Bone Joint Infect.*, 3(3), 156-164.
- Saabi, D. L., Schumacher, H. R. J. (1996). Percutaneous needle biopsy and synovial histology. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 10(3), 535-554.
- Schafer, P., Fink, B., Sandow, D., Margull, A., Berger, I., Frommelt, L. (2008). Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*, 47(11), 1403-1409.
- Schinsky, M. F., Della Valle, C. J., Sporer, S. M., Paprosky, W. G. (2008). Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 90(9), 1869-1875.
- Schumacher, H. R. S., M.S. Jr. Rothfuss, S. Clayburne, G.M. Baumgarten, D.F. Mochan, B.S. , Kant, J. A. (1989). Reproducibility of synovial fluid analyses. A study among four laboratories. *Arthritis and Rheumatism*, 29(6), 770-774.
- Schwotzer, N., Wahl, P., Fracheboud, D., Gautier, E., Chuard, C. (2014). Optimal culture incubation time in orthopedic device-associated infections: a retrospective analysis of prolonged 14-day incubation. *J Clin Microbiol*, 52(1), 61-66.

- Sendi, P., Müller, A. M., Berbari, E. (2018). Are All Joints Equal? Synovial Fluid Analysis in Periprosthetic Joint Infection. *Journal of Bone and Joint Infection*, 3(5), 258-259.
- Tande, A. J., Patel, R. (2014). Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*, 27(2), 302-345.
- Teller, R. E., Christie, M. J., Martin, W., Nance, E. P., Haas, D. W. (2000). Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 373, 241-247.
- Trampuz, A., Hanssen, A. D., Osmon, D. R., Mandrekar, J., Steckelberg, J. M., Patel, R. (2004). Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*, 117(8), 556-562.
- Trampuz, A., Zimmerli, W. (2008). Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*, 10(5), 394-403.
- Tsukayama, D. T., Estrada, R., Gustilo, R. B. (1996). Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*, 78(4), 512-523.
- Weber, M., Renkawitz T., Voellner F., Craiovan B., Greimel F., Worlicek M., Grifka J., Benditz A. (2018). Revision Surgery in Total Joint Replacement Is Cost-Intensive. *BioMed Research International*, 2018, 8987104.
- Wengler, A., Nimptsch, U., Mansky, T. (2014). Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int*, 111(23-24), 407-416.
- Williams, J. L., Norman, P., Stockley, I. (2004). The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*, 19(5), 582-586.
- Wimmer, M. D., Ploeger, M. M., Friedrich, M. J., Hügler, T., Gravius, S., Randau, T. M. (2017). Pre-operative intra-articular deep tissue sampling with novel retrograde forceps improves the diagnostics in periprosthetic joint infection. *Int Orthop*, 41(7), 1355-1359.
- Wirtz, D. C., Niethard, F. U. (1997). Etiology, diagnosis and therapy of aseptic hip prosthesis loosening--a status assessment. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 135(4), 270-280.
- Zimmerli, W., Lew, P. D., Waldvogel, F. A. (1984). Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest*, 73(4), 1191-1200.
- Zimmerli, W., Trampuz, A., Ochsner, P. E. (2004). Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*, 351, 1645-1654.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS MODIFIZIERT NACH PARVIZI ET. AL (PARVIZI ET AL., 2013) .	12
Abb. 2: MRI ALGORITHMUS ZUR DIAGNOSTIK EINES PERIPROTHETISCHEN INFEKTES.....	16
Abb. 3: ABBILDUNG HISTOPATHOLOGISCHER SUBTYPEN MODIFIZIERT NACH KRENN (KRENN ET AL., 2014).....	20
Abb. 4: INTERPRETATION DES κ - KOEFFIZIENTEN NACH CO.....	24
Abb. 5: DARSTELLUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS.....	25
Abb. 6: ERFOLGTE VOROPERATIONEN INKLUSIVE DER PRIMÄRIMPLANTATION	27
Abb. 7: PATIENTEN DES GESAMTKOLLEKTIVS MIT AUFFÄLLIGER PUNKTION, BIOPSIE ODER REVISIONSOPERATION (N=11) EINGETEILT NACH DEM ZEITABSTAND ZWISCHEN DER LETZTEN ERFOLGTEN OPERATION UND DER BIOPSIE	28
Abb. 8: PATIENTEN NACH DER ANZAHL POSITIVER GEWEBEPROBEN (UNGEZIELT)	30
Abb. 9: NACHGEWIESENE ERREGER (UNGEZIELT) BEI DEN 7 PATIENTEN MIT POSITIVEN BEFUNDEN...	31
Abb. 10: PATIENTEN NACH DER ANZAHL POSITIVER GEWEBEPROBEN (GEZIELT)	32
Abb. 11: NACHGEWIESENE ERREGER (GEZIELT) BEI DEN 5 PATIENTEN MIT POSITIVEN BEFUNDEN.....	32
Abb. 12: HISTOLOGISCHE BEFUNDE DER BLINDEN BIOPSIE	33
Abb. 13: HISTOLOGISCHE BEFUNDE DER GEZIELTEN BIOPSIE	34
Abb. 14: VERGLEICH DER GEZIELTEN UND UNGEZIELTEN BIOPSIE – DARSTELLUNG EINES POSITIVEN GESAMTBEFUNDS DER BIOPSIE UNTER ZUSAMMENSCHAU DER HISTOLOGISCHEN UND MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDE JE PATIENT MIT EINEM BALKEN	35
Abb. 15: MIKROBIOLOGISCHE BEFUNDE DER UNGEZIELTEN UND GEZIELTEN BIOPSIE IM VERGLEICH; EIN HALBER BALKEN ILLUSTRIERT EINE KONTAMINATION, EIN GANZER BALKEN EINEN POSITIVEN BEFUND	36
Abb. 16: ANZAHL DER 8 NICHT REPRÄSENTATIVER PROBEN PRO GEZIELTE UND UNGEZIELTE BIOPSIE	37
Abb. 17: PATIENTEN NACH DER ANZAHL POSITIVER GEWEBEPROBEN (PERIPROTHETISCHE MEMBRAN)	40
Abb. 18: HISTOLOGISCHE BEFUNDE DER REVISIONSOPERATIONEN	40

Tabellenverzeichnis

TAB. 1: ÜBERSICHT WAHRSCHEINLICHER RISIKOFAKTOREN FÜR DIE ENTSTEHUNG EINES PERIPROTHETISCHEN INFEKTS (BERBARI ET AL., 1998; BOZIC ET AL., 2012; JAMSEN ET AL., 2009; LEHMAN ET AL., 2001; PEERSMAN ET AL., 2001; TANDE ET AL., 2014)	7
TAB. 2: KLASSIFIKATION PERIPROTHETISCHER INFEKTE (TSUKAYAMA ET AL., 1996)	8
TAB. 3: MSIS KRITERIEN 2011	10
TAB. 4: IN DER VORLIEGENDEN STUDIE GELTENDE KRITERIEN FÜR DIE VERDACHTSDIAGNOSE EINES PERIPROTHETISCHEN INFEKTS.....	17
TAB. 5: DEMOGRAPHISCHE VERTEILUNG DER PATIENTEN (N=40)	26
TAB. 6: BEFUNDE DER PUNKTION UND DER DIAGNOSTISCHEN ARTHROSKOPIE IM RAHMEN UNSERER STUDIE VON DEN PATIENTEN MIT EINEM FRÜHEREN SEPTISCHEN WECHSEL	28
TAB. 7: ZUSAMMENFASSUNG DER AUFFÄLLIGEN LABOR - UND PUNKTIONSBEFUNDE.....	29
TAB. 8: ERGEBNISSE DER BIOPSIE NACH EVALUATION HISTOLOGISCHER UND MIKROBIOLOGISCHER BEFUNDE	35
TAB. 9: WERTIGKEIT DER UNGEzielTEN BIOPSIE BEZOGEN AUF DIE GEzielTE BIOPSIE ALS ETABLIERTE REFERENZMETHODE.....	38
TAB. 10: IM ZEITRAUM VOM 07.01.2016 BIS 12.12.2017 DURCHGEFÜHRTE REVISIONSOPERATIONEN	39
TAB. 11: VERGLEICH DER MIKROBIOLOGISCHEN UND HISTOLOGISCHEN BEFUNDE DER BIOPSIEN MIT DER REVISIONSOPERATION ALS GOLDSTANDARD	42
TAB. 12: WERTIGKEIT DES DIAGNOSTISCHEN ALGORITHMUS MIT DER UNGEzielTEN BIOPSIE	44
TAB. 13: WERTIGKEIT DES DIAGNOSTISCHEN ALGORITHMUS MIT DER GEzielTEN BIOPSIE	45
TAB. 14: DARSTELLUNG DER SENSITIVITÄTEN, SPEZIFITÄT, PPV UND NPV DER BIOPSIE ALLEINE	50

Danksagung

Für die Möglichkeit diese Arbeit durchzuführen und für die freundliche Unterstützung als Doktorvater möchte ich Herrn Professor Dr. med. Rainer Burgkart herzlichst danken.

Insbesondere möchte ich jedoch meinem Mentor Herrn PD Dr. med. Norbert Harrasser für die Vergabe des Themas, die stets verlässliche Erreichbarkeit sowie für die Geduld und fachliche Hilfestellung, die das Gelingen dieser Dissertation erst ermöglicht haben, von ganzen Herzen danken.

Zudem gilt mein Dank dem ganzen Team der orthopädischen Abteilung unter der Leitung von Professor Dr. med. Rüdiger von Eisenhart-Rothe sowie den Mitarbeitern des pathologischen und mikrobiologischen Instituts des Klinikums Rechts der Isar, ohne die die Durchführung des Projekts nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Christian Scheele und dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern und besonders auch meinem Onkel und meiner Tante für das konstruktive Feedback.