

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Aus der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Karl-Heinz Frosch

**Diagnostik der Periprothetischen Gelenkinfektionen  
Wie zuverlässig ist die neue Generation der Multiplex-PCR  
im Vergleich zu rezenten Diagnose-Instrumenten?  
Analyse eines Untersuchungskollektivs an der Helios ENDO-Klinik Hamburg**

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Universität Hamburg

Vorgelegt von  
Kim Niklas Kolle

aus Göttingen

2020

Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.06.2020

Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg: 26.06.2020

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. Matthias Gebauer

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD. Dr. med. Susanna Polywka

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1</b>  | <b>Inhaltsverzeichnis</b>   |           |
| <b>1</b>  | <b>Einleitung</b>   | <b>1</b>  |
| 1.1       | Helios ENDO-Klinik Hamburg  | 2         |
| 1.2       | Periprothetische Gelenkinfektionen  | 3         |
| 1.2.1     | Definition  | 3         |
| 1.2.2     | Ätiologie und Inzidenz  | 5         |
| 1.2.3     | Pathogenese und Erregerspektrum   | 6         |
| 1.2.4     | Klinisches Erscheinungsbild von periprothetischen Infektionen   | 10        |
| 1.3       | Infektdiagnostik  | 12        |
| 1.3.1     | Nachweismethoden im Serum   | 13        |
| 1.3.1.1   | Laborchemische Entzündungsparameter   | 13        |
| 1.3.1.2   | D-Dimer im Serum  | 14        |
| 1.3.2     | Nachweismethoden in der Synovialflüssigkeit   | 15        |
| 1.3.2.1   | Schnelltestdiagnostik / Point-of-Care-Testing   | 15        |
| 1.3.2.1.1 | Leukozyten-Esterase-Test (LE-Test)  | 15        |
| 1.3.2.1.2 | Alpha Defensin Rapid Lateral Flow Test  | 16        |
| 1.3.2.2   | Leukozytenzellzahl und der prozentuale Anteil polymorphkerniger Granulozyten (PMN %) in der Synovialflüssigkeit | 16        |
| 1.3.2.3   | Alpha Defensin (ELISA)  | 17        |
| 1.3.2.4   | Mikrobiologie   | 18        |
| 1.3.3     | Sonderformen  | 19        |
| 1.3.3.1   | Sonikation  | 19        |
| 1.3.3.2   | Molekularpathologische Infektdiagnostik (Polymerase-Kettenreaktion (PCR) / Next Generation Sequencing (NGS))    | 20        |
| 1.4       | Therapie  | 21        |
| 1.4.1     | Prothesenerhaltende chirurgische Intervention   | 21        |
| 1.4.2     | Prothesenersetzende chirurgische Intervention   | 22        |
| 1.4.3     | Antibiotika-Therapie  | 26        |
| <b>2</b>  | <b>Fragestellung und Ziel der Studie</b>  | <b>29</b> |
| <b>3</b>  | <b>Patienten und Methoden</b>   | <b>30</b> |
| 3.1       | Studiendesign   | 30        |
| 3.2       | Patientenkollektiv  | 33        |
| 3.2.1     | Einschlusskriterien   | 33        |
| 3.2.2     | Ausschlusskriterien   | 33        |
| 3.3       | Multiplex-PCR Kartuschen-/Panel-System  | 34        |
| 3.4       | Statistische Datenanalyse   | 38        |
| <b>4</b>  | <b>Ergebnisse</b>   | <b>40</b> |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| <b>4.1</b> | <b>Demografie</b> .....   | <b>40</b>  |
| <b>4.2</b> | <b>Infektdiagnostik / Tests</b> .....   | <b>41</b>  |
| 4.2.1      | C-reaktives Protein (CRP).....  | 41         |
| 4.2.2      | Leukozyten-Esterase-Test, Leukozytenzellzahl, Anteil der polymorphkernigen Granulozyten im Gelenkspirat ..... | 43         |
| 4.2.3      | Alpha Defensin (Enzyme-Linked-Immunsorbent-Assay - ELISA) .....   | 45         |
| 4.2.4      | Mikrobiologischer und molekularpathologischer Keimnachweis .....  | 46         |
| 4.2.4.1    | Vergleich der Multiplex-PCR und Gewebebiopsien.....   | 54         |
| <b>4.3</b> | <b>Zeitliche Dauer bis zum Pathogennachweis</b> .....   | <b>60</b>  |
| <b>5</b>   | <b>Diskussion</b> .....   | <b>61</b>  |
| <b>6</b>   | <b>Schlussfolgerungen und Ausblick</b> .....  | <b>77</b>  |
| <b>7</b>   | <b>Zusammenfassung</b> .....  | <b>78</b>  |
| <b>8</b>   | <b>Summary</b> .....  | <b>80</b>  |
| <b>9</b>   | <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>82</b>  |
| <b>10</b>  | <b>Literaturverzeichnis</b> .....   | <b>85</b>  |
| <b>11</b>  | <b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>118</b> |
| 11.1       | Tabellenverzeichnis .....   | 118        |
| 11.2       | Abbildungsverzeichnis .....   | 119        |
| <b>12</b>  | <b>Anhang</b> .....   | <b>120</b> |
| <b>13</b>  | <b>Curriculum Vitae</b> .....   | <b>128</b> |
| <b>14</b>  | <b>Danksagung</b> .....   | <b>129</b> |
| <b>15</b>  | <b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....  | <b>130</b> |

# 1 Einleitung

Der Einsatz alloplastischer Materialien stellt heutzutage eine nicht mehr wegzudenkende medizinische Errungenschaft in der modernen Traumatologie und orthopädischen Chirurgie dar. Aufgrund der bakteriellen und fungiziden Affinität zur Oberflächenmatrix implantierter Fremdmaterialien besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung periprothetischer Gelenkinfektionen (PPI). Ein Großteil der krankheitsauslösenden Mikroorganismen ist mit der residenten Haut- und Schleimhautflora assoziiert und findet sein Erregerreservoir in den Hautanhangsgebilden des jeweiligen Patienten (Mutschler, 2010).

Angesichts des hohen Therapieerfolges des endoprothetischen Gelenkersatzes, steigender Implantationszahlen in Zeiten des demografischen Wandels und der guten gesellschaftlichen Akzeptanz ist in den nächsten Jahrzehnten nicht nur mit einem weiteren Anstieg der entsprechenden operativen Interventionen zu rechnen, sondern auch mit einer potenziellen Zunahme der septischen Komplikationsraten (Kurtz et al., 2007a). Somit stellen Fremdkörper assoziierte Infektionen einen Themenkomplex dar, der sowohl die medizinische als auch die gesundheitsökonomische Gegenwart und Zukunft beherrschen wird (Renz et al., 2016, Bozic et al., 2009, Kurtz et al., 2007a).

Die Identifikation des infektionsauslösenden Pathogens ist in der septischen Chirurgie eine der größten Herausforderungen. Erreger, die für die Diagnostik herangezogen werden, lassen sich häufig nur in geringen Mengen gewinnen. Da bereits wenige Bakterien (100 – 1000 Bakterien) ausreichen, um fremdkörperassoziierte Biofilme zu synthetisieren (Trampuz and Zimmerli, 2005a), wird die untere Nachweisgrenze der Untersuchungsmethoden häufig ausgereizt beziehungsweise (bzw.) unterschritten, und die Detektion der krankheitsauslösenden Pathogene erweist sich regelmäßig als kompliziert. Neben antibiotisch vorbehandelten Patienten und Patientinnen<sup>1</sup> können Biofilm bildende Bakterien/Fungi sowie low-grade Infektionen mit niedrig virulenten Keimen (Renz et al., 2016, Portillo et al., 2014) ursächlich für eine hohe Rate an falsch negativen mikrobiologischen Kulturergebnissen (5 % - 42 %) in der Infektdiagnostik sein (Ibrahim et al., 2018, Kim et al., 2015, Li et al., 2017b, Malekzadeh et al., 2010, Berbari et al., 2007, Choi et al., 2013, Huang et al., 2012, Corvec et al., 2012, Reisener and Perka, 2018, Trampuz

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, die Angaben beziehen sich selbstverständlich auf Angehörige beider Geschlechter.

et al., 2003). In den vergangenen Jahren haben sich für die Schnelldiagnostik bei Gelenkinfekten verschiedene Tests (Leukozyten-Esterase-Test (Parvizi et al., 2011a, Wetters et al., 2012, Guenther et al., 2014), Alpha Defensin Immunoassay Test (Bonanzinga et al., 2017b, Deirmengian et al., 2014), Alpha Defensin Rapid Lateral Flow Test (Gehrke et al., 2018, Balato et al., 2017)) etabliert, die eine qualitative Aussage ermöglichen, ob eine Infektion vorliegt oder nicht. Das Primärziel der Keimdetektion mit Darstellung des Resistenzverhaltens zur Initiierung einer gezielten Antibiotikatherapie wird nicht gewährleistet.

Hoffnung zur Realisierung der entsprechenden Ziele wird unter anderem (u. a.) in die Molekulardiagnostik gesetzt. So ermöglichte die erste Generation des Multiplex-PCR-Testsystems (Unyvero® i60 ITI) von Curetis, in kurzer Zeit (fünf Stunden) sowohl die verursachenden Pathogene der periprothetischen Infektionen als auch das entsprechende Resistogramm zu bestimmen (Lausmann et al., 2017).

Die Untersuchung der zweiten Kartuschen-Generation an der Helios ENDO-Klinik Hamburg versprach eine Erweiterung sowie verbesserte Detektion des Keimspektrums. Die Validierung der entsprechenden Daten und der Vergleich zu den bisher bestehenden diagnostischen Kriterien der periprothetischen Infektionen stand im Vordergrund dieser Arbeit.

## **1.1 Helios ENDO-Klinik Hamburg**

Die Helios ENDO-Klinik Hamburg ist eine 1976 gegründete Spezialklinik für knochen-, gelenk- und wirbelsäulen chirurgische Eingriffe. In den Jahren 2016 und 2017 wurden jeweils über 8100 gelenkchirurgische Interventionen vorgenommen. Hiervon entfielen über 1800 bzw. 2300 Eingriffe auf die Primärimplantation von Knie- und Hüftgelenkendoprothesen. Als überregionales Gelenkendoprothesenzentrum führte die Klinik in den vergangenen Jahren regelhaft mehr als 1400 aseptische und septische Implantatwechsel durch. Im Jahr 2017 entfielen hiervon 618 chirurgische Interventionen auf das septische Department:

- 85 % Einzeitig septische Gelenkendoprothesenwechsel
- 12 % Zweizeitig septische Gelenkendoprothesenwechsel
- 2 % Prothesenerhaltende Operationen
- 0,5 % Resektionsarthroplastiken

- 0,5 % ABX Suppressionstherapien
- 0 % Dauerfisteln (Fistula persistenz)

In den vergangenen Jahrzehnten ließ sich somit nicht nur ein überregionales Gelenkendoprothesen-, sondern ein Kompetenzzentrum mit führender Bedeutung in Deutschland, Europa und der Welt implementieren.

## 1.2 Periprothetische Gelenkinfektionen

### 1.2.1 Definition

Die Definition der periprothetischen Gelenkinfektion orientiert sich an verschiedenen klinischen Symptomen und diagnostischen Kriterien, ist jedoch in der rezenten Literatur nicht einheitlich verfasst. So publizieren die unterschiedlichen Fachgesellschaften wie die Infectious Diseases Society of America (IDSA) (Osmon et al., 2013), American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) (Della Valle et al., 2011) oder das Swiss Medical Forum (Bodler, 2015) jeweils eigene Guidelines.

In der vorliegenden Studie wurden zur Definition einer periprothetischen Gelenkinfektion, entsprechend des International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection, die Musculoskeletal Infection Society Kriterien (MSIS-Kriterien) (Amanatullah et al., 2018) herangezogen. Die initiale Definition stammt aus dem Jahr 2011 (Parvizi, 2011) und wurde 2014 überarbeitet (Parvizi et al., 2014b). Durch eine intensive Forschung am Themenkomplex der periprothetischen Gelenkinfektionen sowie neuer diagnostischer Tests erfolgte durch Parvizi et al. 2018 eine Weiterentwicklung der bestehenden Diagnosekriterien. Die letzte Modifikation erfolgte ebenfalls 2018 durch die MSIS und hat bis heute Bestand. Die Kriterien wurden an 1504 Patienten validiert und weisen eine Sensitivität von 97,7 % und eine Spezifität von 99,5 % auf (Parvizi et al., 2018, Amanatullah et al., 2018). Die Neufassung der Definition lag zu Beginn der vorliegenden Studie nicht vor, sodass sich die unterschiedlichen Parameter nicht in Gänze in dieser Arbeit wiederfinden.

Die Definition untergliedert sich in Major- und Minor-Kriterien. Für die Diagnosestellung einer periprothetischen Infektion (PPI) ist laut Definition das Vorliegen mindestens eines Major-Kriteriums oder ein entsprechender Punktscore  $\geq 6$  der unterschiedlich gewichteten

Minor-Kriterien notwendig (Tabelle 1). Ein positiver mikrobiologischer Befund ist nicht zwingend Voraussetzung. Weiterhin werden sowohl serum- als auch synovialgewonnene Parameter, ebenso wie prä- und intraoperative gewonnene Analyte mit in die Definition inkludiert. Die Schwellenwerte zur Differenzierung zwischen akuten und chronischen periprothetischen Gelenkinfekten bestanden im Wesentlichen bereits in vorherigen Definitionen und blieben unverändert (Parvizi, 2011, Parvizi et al., 2014b). Sie wurden jedoch um die Parameter D-Dimer und Alpha Defensin ergänzt.

**Tabelle 1: Definition der periprothetischen Gelenkinfektion (PPI) nach Parvizi et al. (Parvizi et al., 2018) (modifiziert durch das International Consensus Meeting (MSIS-Kriterien) (Amanatullah et al., 2018))**

| Major Kriterium  |                       |                    |                | Entscheidung   |
|--|-----------------------|--------------------|----------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>zwei positive periprothetische Kulturen (Synovialflüssigkeit, Gewebe) mit dem phänotypisch identischen Pathogen <b>oder</b></li> <li>Vorliegen eines Fistelganges, der mit dem Gelenk kommuniziert <b>oder</b></li> </ul> |                       |                    |                | Infekt   |
| Minor Kriterium  | Schwellenwert         |                    | Punkt-<br>wert | Entscheidung   |
|  | Akut <sup>1</sup>     | Chronisch          |                |  |
| C-Reaktives Protein (mg/l)<br><b>oder</b><br>D-Dimer (ug/l)  | 100 mg/l<br>unbekannt | > 10 mg/l<br>860   | 2              | Kombinierter prä- und postoperativer Score:<br>≥ 6 Infekt<br>3-5 uneindeutig <sup>3</sup><br>< 3 nicht infiziert |
| Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)  | Nicht aussagekräftig  | > 30 mm/Stunde     | 1              |  |
| Erhöhte Leukozytenanzahl (WBC)<br><b>oder</b><br>Leukozyten-Esterase Teststreifen<br><b>oder</b><br>positiver Alpha Defensin Test  | 10.000/μl<br>++<br>1  | 3000/μl<br>++<br>1 | 3              |  |
| Erhöhter Prozentsatz von polymorphkernigen Neutrophilen (PMN %)  | 90 %                  | 70 %               | 2              |  |
| Eine einzelne positive Kultur (Synovialflüssigkeit, Gewebe)  |                       |                    | 2              |  |
| Positive Histologie des periprothetischen Gewebes  |                       |                    | 3              |  |
| Intraoperativer Nachweis von Pus <sup>2</sup>  |                       |                    | 3              |  |

<sup>1</sup> Diese Kriterien wurden nie bei akuten Infektionen validiert

<sup>2</sup> Nicht anwendbar bei lokalen Gewebereaktionen (z. B. Metallose)

<sup>3</sup> Molekulardiagnostik erwägen

WBC = white blood cellular, PMN % = polymorphonuclear neutrophil percentage

Zu beachten ist weiterhin, dass die propagierten Parameter bei lokalen Weichteilreaktionen (z. B. Metallose), kristallinen Entzündungsreaktionen wie der Gicht, entzündlichen

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. Psoriasis Arthritis), langsam wachsenden Mikroorganismen oder einer Antibiotikatherapie inakkurat sein können (Amanatullah et al., 2018, Parvizi et al., 2018).

Auf womöglich unterschiedlich hohe Schwellenwerte der synovialen Leukozytenzellzahl und des prozentualen Anteils von polymorphen Granulozyten bei periprothetischen Hüft- und Knieinfektionen, wie von anderen Autoren propagiert (Zahar et al., 2018, Della Valle et al., 2011), wurde in der Neufassung nicht im Detail eingegangen, diesem Themenkomplex jedoch weiterer Studienbedarf eingeräumt (Amanatullah et al., 2018). Ebenfalls ist zu beachten, dass die Aufnahme des serologischen D-Dimers als ein Definitionsparameter der periprothetischen Infektion zwar auf vielversprechenden Daten beruht, diese jedoch lediglich einer einzigen Studie entnommen sind und ebenfalls weiterer Validierung bedarf.

### **1.2.2 Ätiologie und Inzidenz**

Die endoprothetische Versorgung großer Gelenke aufgrund von degenerativen Ursachen zeigte in den vergangenen Jahrzehnten einen deutlichen Anstieg. Nach dem Qualitätsreport des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) wurden im Jahr 2017 bundesweit etwa 257.000 Hüft- und 187.000 Knie-Endoprothesen implantiert. Knapp 27.000 bzw. 19.000 Hüft- oder Knie-Revisionen (Prothesen- oder Komponentenwechsel) sind in den Zahlen inkludiert (Bundesausschuss, 2018). Der demografische Wandel verbunden mit einer steigenden Lebenserwartung sowie einer Zunahme der Implantationen führt konsekutiv zu einem progredienten Anstieg der Revisions- und Infektionszahlen. Risikofaktoren wie eine immunmodulierende bzw. suppressive Therapie, z. B. durch die Einnahme von Disease-Modifying-Anti-Rheumatic-Drugs (DMARDs), Voroperationen am Indexgelenk, eine verlängerte Operationsdauer (> 120 Minuten) als auch Komorbiditäten wie rheumatologische Krankheitsbilder, Adipositas und Malnutrition, Gerinnungsstörungen, Malignome, Diabetes mellitus und/oder chronischer Tabakkonsum können das Entstehen einer PPI, neben vielen weiteren Faktoren, potenzieren (Perka and Haas, 2011, Bozic et al., 2012, Gherini et al., 1993, Cierny and DiPasquale, 2002, Bodler, 2015).

Nach primärem Gelenkersatz wird die Rate der periprothetischen Gelenkinfektionen mit ein bis drei Prozent angegeben (Corvec et al., 2012, Renz et al., 2016, Phillips et al., 2006,

Zimmerli et al., 2004, Del Arco and Bertrand, 2013, Fink et al., 2012). Damit ist die offizielle Inzidenz als niedrig anzusehen. Renz et al. führen jedoch an, dass die Dunkelziffer, u. a. aufgrund von nicht diagnostizierten low-grade Infekten, die sich konzentriert in den ersten zwei Jahren nach Implantation manifestieren, signifikant höher liegen dürfte (Renz et al., 2016). Die Inzidenz der Kultur-negativen periprothetischen Gelenkinfektionen variiert in der Literatur zwischen 5 % und 42 % (Ibrahim et al., 2018, Kim et al., 2015, Li et al., 2017b, Malekzadeh et al., 2010, Berbari et al., 2007, Choi et al., 2013, Huang et al., 2012, Corvec et al., 2012, Reisener and Perka, 2018, Trampuz et al., 2003). Bei Wechseloperationen steigt die Gefahr eines Protheseninfekts auf drei bis zehn Prozent an (Kurtz et al., 2007a, Kurtz et al., 2007b). 25 % der Kniegelenk- und 15 % der Hüftgelenkprothesen-Versager lassen sich durch ein Infektionsgeschehen begründen (Bozic et al., 2009, Bozic et al., 2010, Kurtz et al., 2012, Phillips et al., 2006).

Bis zu ein Drittel der nachgewiesenen Infektionen zeigen sich polymikrobiell (Parikh and Antony, 2016, Zimmerli et al., 2004, Renz et al., 2016, Bemer et al., 2014).

### 1.2.3 Pathogenese und Erregerspektrum

Kommt es zur bakteriellen Besiedlung einer einliegenden Gelenkendoprothese, kann diese nach ihrer Pathogenese, ihrem Zeitpunkt der Manifestation nach der Indexoperation oder ihrem klinischen Erscheinungsbild eingeteilt werden. Man spricht von akuten und chronischen Infektionen und differenziert den Infektionsweg (Pathogenese) in exogene Infektionen, die circa (ca.) zwei Drittel ausmachen, und hämatogene Infektionen.

- Exogene / perioperative Infektionen / per continuitatem: Die Inokulation erfolgt peri- oder unmittelbar postinterventionell (Bodler, 2015). Das konsekutive Krankheitsbild manifestiert sich innerhalb der ersten vier Wochen nach operativer Intervention als Frühinfekt mit einem meist akut fulminanten Verlauf, prolongierter Wundsekretion, Wunddehiszenz sowie hoch virulenten Pathogenen oder verzögert mit einem niedrig virulenten Infektagen. Die entsprechende Klinik stellt sich im zweiten Fall in den ersten drei bis 36 Monaten nach der Indexoperation ein, wobei der wesentliche Anteil bereits in den ersten zwölf Monaten symptomatisch wird. Ungefähr zwei Drittel der Gelenkendoprotheseinfekte entstehen intraoperativ (Renz et al., 2016).
- Hämatogene Infektionen: in der Regel durch eine infektionsbedingte Barrierestörung verursacht. Der primäre Infektfokus befindet sich vom symptomatischen Gelenk entfernt und kann vielfältigster Natur sein:

- Weichteilinfektionen (diabetischer Fuß, Erysipel): z. B. *Staphylococcus aureus*
- Atemwegsinfektionen: z. B. *Streptococcus pneumoniae*
- Darminfektionen: z. B. Salmonellen, *Streptococcus gallolyticus*, *Bacteroides*
- Harnwegsinfektionen: z. B. Klebsiellen, *Escherichia coli*, et cetera (etc.)  
(Renz et al., 2016)

Häufig lässt sich jedoch kein sicherer Primärfokus bei hämatogen gestreuten Infektionen eruieren (Bouvet et al., 2011).

Auch bei hämatogenen Infektionen imponiert die Klinik häufig akut. Niedrig virulente Erreger sollten aber besonders bei einliegenden intravaskulären Devices wie Kunstklappen, Schrittmachern, Ports, etc. in ihrem Infektpotential nicht unterschätzt werden. Das Risiko für eine hämatogene Infektion besteht lebenslanglich (Renz et al., 2016, Trampuz and Widmer, 2006, Bodler, 2015).

Eine weitere Einteilung in Früh-, zeitlich verzögerten low-grade- oder Spätinfekt ist in der rezenten Literatur nicht einheitlich beschrieben (Fink et al., 2012, McPherson et al., 1999, Insall, 1982, Rand and Bryan, 1983, Tsukayama et al., 1996, Zimmerli et al., 2004, Senneville et al., 2011, Garvin and Hanssen, 1995, McPherson et al., 2002). Typische Erreger und die entsprechende Pathogenese ließen sich gut und orientierend dem zeitlichen Verlauf zuordnen, doch half die Einteilung nur bedingt in der Entscheidungsfindung, welche chirurgische Intervention folgen sollte (Bodler, 2015).

**Tabelle 2: zeitliche Entstehungsphase einer periprothetischen Infektion in Anlehnung an Zimmerli et al. (Zimmerli et al., 2004) und Renz et al. (Renz et al., 2016)**

|  | <b>Zeitlicher Abstand zur<br/>Implantation</b>   | <b>Keimvirulenz</b> | <b>Charakteristisches<br/>Keimspektrum</b>   |
|--|--|---------------------|--|
| <b>Frühinfekt</b>                            | Innerhalb von vier Wochen nach Indexoperation (gelegentlich auch bis zu drei Monaten) oder < 3 Wochen Symptombdauer bei hämatogener Streuung | Hoch virulent       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Staphylococcus aureus</li> <li>• Streptokokken</li> <li>• Enterokokken</li> <li>• gramnegative Bakterien (z. B. E. coli, Enterobakterien, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiellen)</li> </ul> |
| <b>Zeitlich verzögerter low-grade Infekt</b> | 1 (3) bis 24 Monate (selten später (Winkler et al., 2014))   | Niedrig virulent    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Coagulase negative Staphylokokken (z. B. Staphylococcus epidermidis)</li> <li>• Anaerobier (z. B. Propionibacterium acnes)</li> <li>• Corynebacterium</li> <li>• Bacillus</li> </ul>      |
| <b>Spätinfekt</b>                            | > 24 Monate  |                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• z. B. Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae</li> </ul>  |

In den vergangenen Jahren etablierte es sich zunehmend, von einem Frühinfekt, häufig synonym mit einem akuten Infekt verwendet, lediglich in einem Zeitraum von kleiner vier Wochen nach Prothesenimplantation zu sprechen oder bei einer Symptombdauer von kleiner drei Wochen bei einem vorherigen symptomfreien postoperativen Intervall von Monaten bis Jahren (Bodler, 2015, Haasper et al., 2014). Die akute Infektion im Sinne eines Frühinfektes sollte hierbei nicht mit der klinisch akuten Erscheinungsform, wie sie beispielweise Bestandteil der MSIS-Kriterien ist, verwechselt werden. Grund für diese potentiell fehl zu interpretierende Deskription ist die, wie bereits eingangs erläutert, nicht einheitliche Definition der periprothetischen Gelenkinfektionen.

Kommt es zu einer bakteriellen Kontamination des implantierten alloplastischen Materials, können bestimmte Bakterien einen Schutzfilm, den sogenannten (sog.) Biofilm, synthetisieren. Hierbei adhären sie an eine dünne, körpereigene Proteinschicht, die sich

nach der Einbringung um das Implantat bildet. Bakterien aggregieren zu Mikrokolonien und können gegebenenfalls (ggf.) „small colony variants“ (SCV) bilden, deutliche Unterschiede der biochemischen Enzymausstattung aufweisen (Maurer and Ochsner, 2006), sich vermehren und eine amorphe Matrix aus polymerisierenden Polysacchariden aufbauen. Biofilme bestehen zu ca. 25 % bis 30 % aus Bakterien und zu 70 % bis 75 % aus amorpher Matrix (Trampuz et al., 2013). In dieser sind die Mikroorganismen eingebettet und vor der körpereigenen Abwehr und vor antimikrobiellen Substanzen geschützt (Mutschler, 2010). Nach Ausreifung des Biofilms besteht eine bis zu 1000-fach höhere Resistenz gegen wachstumsabhängige antimikrobielle Substanzen (Presterl et al., 2009). In den ersten vier Wochen eines akuten Frühinfekts oder einer Symptombdauer kleiner drei Wochen bei hämatogener Streuung gilt der Biofilm als „unreif“ und kann ggf. mittels Debridement, Gelenkspülung und Antibiotikatherapie eradiziert werden (Winkler et al., 2014). Bakterien, die im Biofilm gebunden sind, befinden sich in der sessilen Form, mit einem deutlich herabgesetzten Metabolismus im Gegensatz zu den planktonischen, frei löslichen Formen im Blut (Sendi et al., 2010). Das gegenseitige Verhalten wird über chemische Mediatoren miteinander abgestimmt („Quorum sensing“) und die Produktion und Sekretion von Virulenzfaktoren reguliert (Mutschler, 2010, Janz et al., 2015). Der Biofilm ist einem ständigen Umbau unterlegen, wodurch die lokale Ausbreitung der Infektion erfolgen kann. Wie sich fremdkörperassoziierte Infekte ausbreiten, hängt von der Immunkompetenz des Patienten ab. In Anwesenheit von Fremdmaterialien ist die körpereigene systemische Immunantwort durch eine Deaktivierung oder verringerte Aktivität der Granulozyten und damit der Phagozytoseleistung geschwächt. In diesem Zusammenhang wurde der Begriff der „immuninkompetenten inflammatorischen Zone um das Implantat“ geprägt (Gristina, 1994).

Alle weiteren Infektionen, die mehr als vier Wochen nach der Indexoperation symptomatisch werden oder eine Symptombdauer  $\geq 3$  Wochen haben, werden dem chronischen Infektgeschehen zugesprochen. Sie bestehen somit aus nicht rechtzeitig diagnostizierten und therapierten Früh- bzw. Akutinfekten oder den low-grade Infektionen.

Die charakteristischen mikrobiellen Erreger der periprothetischen Infektionen sind Coagulase negative Staphylokokken und *Staphylococcus aureus*. Sie verursachen ca. 45 % bis 65 % aller Prothesen assoziierten Infektionen (Bodler, 2015). Die charakteristischen gramnegativen Pathogene sind *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* sowie *Proteus* spp. (Parikh and Antony, 2016). Die weitere orientierende Verteilung ist Tabelle 3 zu

entnehmen. Bei 10 % bis 30 % der Gelenkinfektionen kann in der Diagnostik eine Mischinfektion erhoben werden (Del Pozo and Patel, 2009, Winkler et al., 2014, Renz et al., 2016).

**Tabelle 3: Erregerspektrum bei Protheseninfektionen (modifiziert nach Del Pozo et al. (Del Pozo and Patel, 2009), Winkler et al. (Winkler et al., 2014), Bodler et al. (Bodler, 2015))**

| Erreger                           | Häufigkeit (%) |                            |
|-----------------------------------|----------------|----------------------------|
| Staphylococcus aureus             | 12 – 23        |                            |
| Coagulase negative Staphylokokken | 22 – 43        | ca. 50 - 65 % grampositive |
| Streptokokken                     | 9 – 10         | Keime                      |
| Enterokokken                      | 3 – 7          |                            |
| Gramnegative Bakterien            | 5 – 25         |                            |
| Obligat anerobe Keime             | 2 – 10         |                            |
| Candida                           | 1 – 3          |                            |

Pilzinfektionen, die in der Literatur mit einem Anteil von 1 % bis 3 % an den periprothetischen Infektionen beschrieben werden, sollten insbesondere bei Kultur-negativen Befunden mit in Betracht gezogen werden. So sehen manche Studien bis zu 46 % der Kultur-negativen periprothetischen Infektionen Pilz assoziiert (Million et al., 2014, Yoon et al., 2017). Candida-Infektionen zeigen sich hierbei häufig Biofilm aktiv und sind folglich erschwert zu diagnostizieren (Tsui et al., 2016). Generell weisen Pilze ein langsames Wachstum auf. Eine Studie an 3036 Pilzkulturen verdeutlichte, dass eine Inkubationszeit von zwei Wochen für Hefe- oder Schimmelpilz ausreicht, während für Dermatophyten eine vierwöchige Inkubationszeit notwendig war (Basu et al., 2015, Belden et al., 2019). Besonders vor diesem Hintergrund benötigt die mykotische Diagnostik weitere diagnostische Ansätze.

#### 1.2.4 Klinisches Erscheinungsbild von periprothetischen Infektionen

Das klinische Erscheinungsbild der Prothesen assoziierten Gelenkinfektionen ist zu einem Großteil symptomarm. Grob orientierend kann in zwei Formen differenziert werden, akute und chronische Infekte, wobei in der klinischen Routine häufig heterogene, variable Mischformen vorliegen können (Tabelle 4). Besonders bei immunsupprimierten Patienten sollte beachtet werden, dass das klinische Erscheinungsbild und eine laborchemische Erhöhung der Entzündungsparameter als Immunantwort oft nur marginal ausfallen.

Akute Verlaufsformen einer periprothetischen Infektion präsentieren sich häufig durch eine fulminante Verschlechterung der Gelenkfunktion (Schmerzen/Bewegungsdefizit) und des Gesundheitszustandes. Systemische Entzündungszeichen, wie ein Anstieg der Körperkerntemperatur oder die Manifestation von lokalen Entzündungszeichen gehen häufig einher. Das Vollbild kann bis zum septischen Schock führen (Gollwitzer et al., 2006). Chronische Verlaufsformen imponieren in ihrer Erscheinung meist subtiler. Systemische und makroskopisch sichtbare Entzündungsausprägungen können in Gänze fehlen. Häufig sind nur progrediente oder persistierende Schmerzen das entsprechende Korrelat der Infektion (Fink et al., 2012).

**Tabelle 4: Merkmale der Gelenkinfektion**

| Symptom  | Infektion |                                   |
|--|-----------|-----------------------------------|
|  | akut      | chronisch                         |
| • Schmerzen  | +         | +                                 |
| • Lokale Entzündungszeichen (Calor, Dolor, Tumor, Rubor) | ++        | +/-<br>Fisteln<br>Frühlockerungen |
| • Systemische Entzündungszeichen (z. B. Fieber)          | +         | -                                 |
| • Sepsis   | möglich   | selten                            |
| • Biofilm  | unreif    | reif                              |

Klinische Infektzeichen können in der initialen Diagnostik wegweisend sein, spielen aufgrund ihrer eingeschränkten Sensitivität jedoch in der bisherigen Diagnostik nur eine untergeordnete Rolle. Eine aktuelle systematische retrospektive Analyse von 38 Studien mit 4467 periprothetischen Infektionen versuchte jedoch, den Kontext zwischen klinischer Erscheinung und Infekt zu validieren. So zeigte sich die schmerzhafte Endoprothese nicht nur häufig als erstes Symptom, sondern hatte auch die höchste Sensitivität (57,9 %) bei gleichzeitig jedoch limitierter Spezifität (28,3 %). Ruhe- und Nachtschmerzen sollten insbesondere die Möglichkeit einer Gelenkinfektion in Betracht ziehen. Fieber zeigt, gegensätzlich zum Symptom der schmerzhaften Endoprothese, eine hohe Spezifität von 96,1 % (Sensitivität 13,8 %). Hierbei sollte allerdings zwischen den Infektformen differenziert werden. So konnte bei Früh- und chronischen low-grade Infekten lediglich in 32,5 % respektive in 14 % eine entsprechende Erhöhung der Körperkerntemperatur diagnostiziert werden, während bei hämatogen gestreuten Infekten bei 75,5 % jenes Bild beobachtet werden kann (Amanatullah et al., 2018). Auch ist ein postoperatives Fieber in

den ersten fünf Tagen nach einem großen Gelenkeingriff unter Umständen durch physiologische Vorgänge erklärbar und muss nicht einer Pathologie zugeschrieben werden (Ghosh et al., 2006).

Schwellung und Überwärmung zeigte bei einliegenden Knie- und Hüftgelenkendoprothesen eine unterschiedliche Inzidenz. Während bei septischer Kniegelenkendoprothese Schwellung in 75 % und Überwärmung in 50 % der Fälle beobachtet werden konnte, zeigte sich bei periprothetischen Hüftinfekten die Überwärmung lediglich in 14 % und Schwellung in 29 % der Fälle (Zajonz et al., 2015). Auch eine verzögerte Wundheilung, prolongierte Wundsekretion oder eine oberflächliche Wunddehiszenz waren in bis zu 44 % der Fälle Hinweis auf eine periprothetische Infektion (Surin et al., 1983, Berbari et al., 1998, Petti et al., 2015, Berbari et al., 2010b). Patel et al. beschrieben 2007 sogar einen Risikoanstieg für tiefe Gelenkinfektionen nach Knieprothesenimplantation (TKA = total knee arthroplasty) um 29 % und Hüftprothesenimplantation (THA = total hip arthroplasty) um 42 % mit jedem zusätzlichen Tag der Wundsekretion (Patel et al., 2007). Bei einer prolongierten Wundsekretion sollten nichtinfektiöse Ursachen wie ein postoperatives Hämatom, Anasarka und Albuminmangel ausgeschlossen werden.

Die höchste Spezifität (97 % - 100 %) der untersuchten klinischen Erscheinungsbilder bei der Detektion einer periprothetischen Infektion hatte das Vorliegen einer Gelenkfistel in Verbindung mit Pus (Positiver prädiktiver Wert (PPV) 100 %, Gesamtgenauigkeit 84,3 %) (Amanatullah et al., 2018).

### **1.3 Infektdiagnostik**

In der Akutphase einer periprothetischen Gelenkinfektion ist das ursächliche Pathogen nicht identifiziert. Eine zügige mikrobiologische Diagnostik und Charakterisierung sind somit elementar, da hiervon die Initiierung einer gezielten antimikrobiellen Therapie abhängt.

Während periprothetische Frühinfekte mit ihrem akut fulminanten Verlauf relativ valide zu diagnostizieren sind und hoch virulente Keime in der mikrobiologischen Anzucht allgemein ein zuverlässiges Wachstum zeigen, fehlen die klassischen Infektzeichen häufig bei chronischen Infekten und erschweren die entsprechende Diagnostik. Die klassischen Infektzeichen, Laboruntersuchungen (CRP, BSG, Leukozytenzahl, Interleukin-6) und bildgebende Verfahren (Röntgen, Sonographie, Szintigraphie, Leukozytenszintigraphie, FDG-PET / CT) weisen unglücklicherweise eine beträchtliche Rate an falsch positiven als

auch falsch negativen (10 % – 30 %) Ergebnissen auf (Virolainen et al., 2002, Trampuz et al., 2003, Corvec et al., 2012). Mikroorganismen, die im Biofilm auf Fremdoberflächen gebunden sind und adhären, befinden sich in einem niedrigeren metabolischen Zustand, teilen sich konsekutiv deutlich langsamer (Abschnitt 1.2.3) und lassen sich ebenso wie Erreger, die zur residenten Hautflora gehören (z. B. Coagulase negative Staphylokokken, Propionibakterien), schlechter kultivieren (Portillo et al., 2014, Schafer et al., 2008, Renz et al., 2016). Eine positive Keimdiagnostik steht häufig erst nach drei bis fünf Tagen, bei niedervirulenten Pathogenen nach bis zu 14 Tagen zur Verfügung.

Für die Schnell Diagnostik bei Gelenkinfekten haben sich in den vergangenen Jahren verschiedene Tests (Leukozyten-Esterase-Test (Parvizi et al., 2011a, Wetters et al., 2012, Guenther et al., 2014, Zahar et al., 2018), Alpha Defensin Immunoassay Test (Bonanzinga et al., 2017b, Deirmengian et al., 2014), Synovasure-Test (Gehrke et al., 2018, Balato et al., 2017)) etabliert.

Doch trotz vielversprechender Ergebnisse ist es mit den klassischen Schnelltestverfahren bis heute nicht möglich, das eigentliche Primärziel der Keimdetektion zur Initiierung einer Antibiotikatherapie zu erreichen. Auch der entsprechende Gold-Standard in der Diagnostik, die Analyse von intraoperativ entnommenen Biopsien, kann sich bei antibiotisch vorbehandelten Patienten, low-grade Infektionen, niedrig virulenten Keimen oder klassischen Biofilmbildern erschwert zeigen (Renz et al., 2016).

Die bildgebende Diagnostik ist nicht Gegenstand der aktuellen Ausführung. Bei jeder schmerzhaften Endoprothese sollte jedoch eine Bildgebung erfolgen, um frühzeitige Lockerungsgeschehen, Osteolysen, knöcherne Fistelgänge und periostale Reaktion als mögliche Zeichen einer Gelenkinfektion nachzuweisen. Evident sind bildgebende Verfahren gegenüber periprotetischer Infektionen jedoch nicht. Doch besonders in der Anfangsdiagnostik kommt ihnen eine richtungsweisende Rolle zu, um den Initialverdacht eines pathologischen Geschehens zu erhärten.

### **1.3.1 Nachweismethoden im Serum**

#### ***1.3.1.1 Laborchemische Entzündungsparameter***

Viele im Blut nachweisbare laborchemische Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die beide Bestandteil der MSIS-Kriterien sind (Abschnitt 1.2.1), als auch die Leukozytenanzahl, Interleukin-6 (IL-6)

sowie Procalcitonin (PCT), fungieren oftmals richtungsweisend in der Diagnostik periprothetischer Infektionen, besitzen jedoch keine ausreichende Sensitivität und/oder Spezifität und können insbesondere bei low-grade Infekten im Normbereich liegen (Hunziker et al., 2010, Trampuz et al., 2013, Muller et al., 2008, Holinka and Windhager, 2016). Weiterhin werden die beiden häufig gebrauchten Parameter, das CRP und BSG, durch viele Störgrößen (z. B. Metallose (Jacobs et al., 2014, Plummer et al., 2016, Yi et al., 2015)) beeinflusst, sodass sie sich postoperativ, beispielweise bei einem zweizeitigen septischen Vorgehen, erhöht zeigen können und keinen verlässlichen Marker zum Wiedereinbau einer Prothese darstellen (Bilgen et al., 2001, Larsson et al., 1992, Yi et al., 2015). Im postoperativen Verlauf zeigt sich das CRP physiologisch erhöht und erreicht sein Maximum regelhaft am dritten bis vierten Tag nach chirurgischer Intervention (Del Pozo and Patel, 2009), sodass in diesem Zeitraum andere Maßstäbe und Schwellenwerte beobachtet und empfohlen werden (Alijanipour et al., 2013, Yi et al., 2014). Die erhöhten Werte fallen physiologisch im Verlauf, können jedoch auch über mehrere Monate persistieren (Del Pozo and Patel, 2009). Ein Wiederanstieg der sich zuvor bereits regredient darstellenden Werte nach einer operativen Versorgung ist jedoch stets suspekt und muss an Komplikationen wie einen periprothetischen Infekt denken lassen. Die Sensitivität des CRP wird in der Literatur als hoch, die Spezifität als nur gering (Muller et al., 2008) angegeben. Die Sensitivität (75 %) und Spezifität (70 %) der Blutsenkungsgeschwindigkeit erlauben isoliert ebenfalls keine validen Aussagen (Berbari et al., 2010a, Winkler et al., 2014). Wenn sich beide Parameter jedoch im definierten Rahmen als negativ herausstellen, kann ein hoher negativer Vorhersagewert (NPV) erreicht werden. Eine Infektion kann jedoch trotzdem nicht in Gänze ausgeschlossen werden (Trampuz et al., 2013, Winkler et al., 2014).

Seit der Überarbeitung der MSIS-Kriterien im Sommer 2018 wurde darüber hinaus die Bestimmung des serologischen D-Dimer zusätzlich zur CRP- und Blutsenkungsgeschwindigkeit in die Diagnostik-Empfehlung mit aufgenommen (Abschnitt 1.2.1, 1.3.1.2).

#### **1.3.1.2 D-Dimer im Serum**

Als neuer, vielversprechender serologischer Marker und Bestandteil der Neufassung der MSIS-Definition periprothetischer Infektionen (Tabelle 1) präsentiert sich das D-Dimer. Als Abbauprodukt des Fibrins war das D-Dimer bisher vor allem zur Diagnoseunterstützung einer Lungenembolie oder einer tiefen Venenthrombose (TVT) bekannt. An einem

prospektiv erhobenen Kollektiv von 143 Revisionsarthroplastien, die sowohl septische als auch aseptische Interventionen inkludierten, zeigte sich, dass bei einem Grenzwert von  $\geq 850$  ng/ml eine periprothetische Infektion bzw. auch eine Infektpersistenz nach operativer Versorgung mit einer deutlich größeren Zuverlässigkeit (Sensitivität 89 %, Spezifität 93 %) als bei anderen serologischen Parametern nachgewiesen werden konnte. Hierbei war das D-Dimer sowohl dem CRP und der BSG im individuellen und kombinierten (CRP + BSG) Vergleich überlegen (Shahi et al., 2017a, Bauer et al., 2018, Aalirezaie et al., 2019b).

Von besonderem Interesse ist dies, da Lee et al. zeigten, dass sich die BSG in den ersten sechs postoperativen Wochen in der Regel nicht normalisiert. Das CRP benötigt hierfür durchschnittlich zwei Wochen, das D-Dimer lediglich zwei Tage (Lee et al., 2018). Somit hilft das D-Dimer, das zeitliche Intervall des „blinden Bereiches“, in dem sich eine mögliche Infektpersistenz durch die bisherigen serologischen Parameter nur äußerst eingeschränkt diagnostizieren ließ, zu verkleinern.

### **1.3.2 Nachweismethoden in der Synovialflüssigkeit**

#### **1.3.2.1 Schnelltestdiagnostik / Point-of-Care-Testing**

##### **1.3.2.1.1 Leukozyten-Esterase-Test (LE-Test)**

Der Leukozyten-Esterase-Test, als ein weiteres diagnostisches Tool zum Nachweis von periprothetischen Infektionen, untersucht semiquantitativ die Esterase-Aktivität der neutrophilen Granulozyten in der Synovialflüssigkeit und zeichnet sich durch seine hohe Spezifität (94,4 %) und den negativen Vorhersagewert (94 %) aus (Abdel Karim et al., 2018). Nach Shafafy et al. werden weitere Interventionen zum Ausschluss einer Infektion bei negativem Testergebnis unnötig (Shafafy et al., 2015).

Bei erfolgter Anwendung kann innerhalb von zwei Minuten mittels Combur-Tests ein eventueller Farbwechsel des Teststreifens registriert werden. Dieser identifiziert eine negative (negativ/+) oder positive Reaktion (++/+++). Weiterhin zeigten Kheir et al., dass sich der LE-Test bei zweizeitig septischen chirurgischen Interventionen eignet, um eine Infektpersistenz nachzuweisen (Kheir et al., 2017). Limitiert wird die Erhebung jedoch häufig durch blutige Kontaminationen, sodass der entsprechende Teststreifen konsekutiv nicht mehr auswertbar ist oder das kontaminierte Aspirat zuvor zentrifugal aufgereinigt werden muss. Weitere Beeinflussung auf die Leukozyten-Esterase zeigen Metalloiden,

beispielweise im Zuge von Gelenkabbildung. Bereits 2014 editierten Guenther et al., dass ein entsprechender Befund zu falsch positiven Ergebnissen führen kann (Guenther et al., 2014)

#### 1.3.2.1.2 Alpha Defensin Rapid Lateral Flow Test

Der Alpha Defensin Rapid Lateral Flow Test ist ein visueller immunochromatographischer Schnelltest, der ergänzend in der nicht laborbasierten Diagnostik von periprothetischen Gelenkinfektionen eingesetzt wird, um aseptische von septischen Prothesen zu differenzieren. Hierbei werden die humanen Alpha Defensine eins bis drei in der Synovialflüssigkeit detektiert und innerhalb von 10 Minuten eine qualitative Antwort generiert, ob eine Infektion vorliegt. Eine Level I Studie an der Helios ENDO-Klinik Hamburg zeigte, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 96,9 % periprothetische Infektionen nachgewiesen werden können (Sensitivität 92,1 %, Spezifität 100 %, PPV 100 %, NPV 95,2 %) (Gehrke et al., 2018). Diese hervorragenden Werte relativierten sich leicht in einer Übersichtsarbeit des International Consensus Meeting (ICM). Durch sieben Studien ließ sich ein Patientenkollektiv von 486 Personen generieren. Die Sensitivität ergab einen Wert von 78,5 % bei einer Spezifität von 93,3 % (PPV 87,2 %, NPV 90,2 %) (Abdel Karim et al., 2018). Gelenkmetallose sollten hierbei jedoch ebenso wie die Hyperurikämie (Gicht) als Komorbidität ausgeschlossen werden, da in diesen Fällen falsch positive Werte auftreten können (Deirmengian et al., 2014, Bonanzinga et al., 2017b, Kasperek et al., 2016, Partridge et al., 2017, Okroj et al., 2018). Obwohl der Alpha Defensin Rapid Lateral Flow Test keine Informationen über das ursächliche Pathogen, die Infektionsschwere oder Pathogenese erbringt, dürfte dieser ergänzende Test die Diagnostik zunehmend im ambulanten, laborunabhängigen Rahmen unterstützen. Zu beachten ist jedoch, dass die Schnelltestung verglichen mit der laborbasierten Auswertung (1.3.2.3) als unterlegen gilt (Gehrke et al., 2018, Suen et al., 2018).

#### **1.3.2.2 Leukozytenzellzahl und der prozentuale Anteil polymorphkerniger Granulozyten**

##### ***(PMN %) in der Synovialflüssigkeit***

Eine wichtige Funktion in der Diagnostik periprothetischer Infektionen wohnt der zytologischen Begutachtung des Synovialaspirats inne. In diesem Kontext wird die Leukozytenzellzahl und der prozentuale Anteil polymorphkerniger Granulozyten erhoben. Eine Schwierigkeit besteht im Definieren der korrekten Cutoff Level, um aseptische

Prothesenbeschwerden von septischen zu differenzieren. So wird einer Leukozytenzellzahl von 1700/ $\mu$ l eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 88 % beigemessen. Ein neutrophiler Granulozyten Anteil von mehr als 65 % im Gelenkspiralat ist mit einer Sensitivität von 97 % und einer Spezifität von 98 % vergesellschaftet (Trampuz et al., 2004). Mit Intensivierung der Forschung zu diesem Thema entstand zunehmend Diskussionspotential, und verschiedene Fachgesellschaften legten unterschiedliche Grenzwerte fest (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Vergleich nationaler und internationaler Empfehlungen zur Diagnosestellung einer periprotetischen Infektion unter Beachtung unterschiedlicher Cutoff Level für Leukozytenzellzahl und PMN % (nach Zahar et al. (Zahar et al., 2018))**

| Fachgesellschaft (Land)      | Zellzahl (pro $\mu$ l)   | PMN %                | Kommentar   |
|------------------------------|--------------------------|----------------------|---|
| IDSA (USA)                   | 1700 - 4200              | 65 - 84              | Keine Empfehlung zum Cutoff Level   |
| AAOS (USA)                   | 1100 - 3000              | 64 - 65              | (Shafafy et al., 2015)  |
| ICM (International)          | 3000                     | 80                   | Starker Konsens (Hernandez et al., 2017)                                    |
| Swiss Orthopaedics (Schweiz) | 1700 (TKA)<br>4200 (THA) | 65 (TKA)<br>80 (THA) | Unterschiedliche Level für Hüft- und Knieinfekte (Della Valle et al., 2011) |
| AE (Deutschland)             | 1500                     | 65                   | Noch in Bearbeitung (nicht publiziert)                                      |

AAOS American Academy of Orthopaedic Surgeons; AE Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik; ICM-PJI International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection; IDSA Infectious Diseases Society of America; THA = total hip arthroplasty; TKA = total knee arthroplasty

Trampuz et al. empfahlen bereits im Jahr 2004 für das Kniegelenk einen Schwellenwert der Leukozytenzellzahl  $> 1700/\mu$ l und einen neutrophilen Granulozytenanteil von über 65 % (Trampuz et al., 2004). Analog zum Knie analysierten Schinsky et al. entsprechende Werte für die Hüfte und propagierten eine Zellzahl von 4200/ $\mu$ l oder  $> 80$  % neutrophiler Granulozyten bei einliegender Hüftgelenkendoprothese. Die Untersuchungen von Zahar et al. zeigten hingegen ein Cutoff von 3063 Zellen/ $\mu$ l (Zahar et al., 2018).

### 1.3.2.3 Alpha Defensin (ELISA)

Das Alpha Defensin als synovialer Biomarker besitzt eine hohe intrinsische Aussagekraft bezüglich periprotetischer Gelenkinfektionen. Anders als der Alpha Defensin Rapid Lateral Flow Test bedarf es zur Analyse des Alpha Defensin (ELISA) einer laborgestützten

Auswertung, die jedoch eine höhere Genauigkeit aufweist (Gehrke et al., 2018, Suen et al., 2018). Meta-Analysen von Yuan et al. (Yuan et al., 2017) und Li et al. (Li et al., 2017a) konnten hierbei Sensitivitäten von 96 % sowie 98 % und Spezifitäten von 95 % respektive 97 % darstellen. Bei den Alpha Defensinen handelt es sich um antimikrobielle Peptide, die als Reaktion auf eine Infektion bzw. auf Anwesenheit von Pathogenen aktiviert und von neutrophilen Granulozyten freigesetzt werden (Ganz et al., 1985). Ein großes Keimspektrum, unabhängig von der jeweiligen Virulenz, generiert die entsprechende Antwort (Deirmengian et al., 2015, De Man et al., 2011, Deirmengian et al., 2014). Des Weiteren kann der Nachweis trotz Antibiotika-Therapie erfolgen. Negative Beeinflussungen mit falsch positiven Werten können jedoch bei Metallosen (Kasperek et al., 2016, Okroj et al., 2018) und Gichtarthropathien (Partridge et al., 2017) entstehen (Deirmengian et al., 2014, Bonanzinga et al., 2017b, Kasperek et al., 2016, Partridge et al., 2017, Okroj et al., 2018). Weiterhin ist die Aussagekraft in den ersten vier bis sechs postoperativen Wochen nur bedingt verwertbar, da in diesem Zeitraum häufig große Anteile an intraartikulären Hämatomen abpunktiert werden und diese die Schwellenwerte verfälschen. Kleine Blutbeimengungen beeinflussen die Ergebnisse hingegen nicht (Bauer et al., 2018). Seit Sommer 2018 ist die laborbasierte Auswertungsform Bestandteil der neuen Definitionskriterien der MSIS.

#### **1.3.2.4 Mikrobiologie**

Als Untersuchungsmaterialien fungieren Gelenkpunktate oder operativ gewonnene Biopsien. Die präoperative Gelenkpunktion gehört zur Standarddiagnostik, die Wertigkeit wird in der rezenten Literatur jedoch kontrovers diskutiert, da Ergebnisse für die Sensitivität von 45 % bis 100 % (Spezifitäten von 81 % - 100 %) breit streuen (Anhang: Tabelle 20). Erklärbar ist dies u. a. durch den Umstand, dass sich Bakterien auf Prothesen häufig in ihrer sessilen Form befinden, konsekutiv eine langsame Reproduktionsgeschwindigkeit aufweisen und unter Umständen nur eingeschränkt mit der Synovialflüssigkeit in planktonischer Form kommunizieren (Frommelt, 2008).

Essenziell für eine qualitativ hochwertige Aussage ist eine hinreichend lange Bebrütung der Kulturen (14 Tage). So zeigten Schäfer et al., dass nach einer Inkubationszeit von 7 Tagen erst 70 % der Pathogene nachgewiesen sind, ohne dass es in der zweiten Woche zu einem signifikanten Kontaminationsanstieg der Proben kam (Schafer et al., 2008). Somit können Genauigkeiten von 80 % bis 90 % erzielt (Ali et al., 2006, Williams et al., 2004, Gollwitzer

et al., 2006) und insbesondere ein besserer Nachweis von niedrigvirulenten Keimen wie *Propionibacterium acnes* geführt werden (Portillo et al., 2013). Sobald intraoperativ Gewebeproben (Knochen- bzw. Synovialbiopsien, Prothesen-Knochen-Interface (periprothetische Membran)) (aktueller Gold-Standard) gewonnen werden, sollten standardisiert mindestens drei bis sechs Biopsien unterschiedlicher Lokalisation entnommen werden, um einen elementaren Aussagegewinn zu sichern. Die Wahrscheinlichkeit eines korrekt positiven Keimbefundes bei drei oder mehr Gewebeproben, bestätigt in zwei unabhängigen Kulturen, beträgt > 96 % (Corona et al., 2012, Fink et al., 2013, Osmon et al., 2013).

Weiterhin ist zu beachten, dass eine laufende Antibiotikatherapie mindestens zwei Wochen vor der Probengewinnung beendet sein sollte.

Die Analyse der präoperativ durchgeführten Gelenkpunktion mittels Mikroskopie sowie die Anlage einer bakteriellen Kultur stellen den Gold-Standard in einer zeitkonsumierenden und in ihrer Sensitivität limitierten initialen Infektdiagnostik dar (60 % – 70 %) (Corvec et al., 2012, Moran et al., 2010).

### **1.3.3 Sonderformen**

#### **1.3.3.1 Sonikation**

Die Sonikation ermöglicht einen verbesserten Erregernachweis aus in Biofilmen gebundenen Mikroorganismen. Hierzu werden die Komponenten der explantierten septischen Prothese in ein steriles Gefäß gegeben und mit Ringer- oder physiologischer Kochsalzlösung zu 90 % bedeckt. Durch 30-sekündiges Schütteln/Rütteln und niederfrequenten langwelligen (40 kHz) Ultraschall (Sonikation) werden oszillierende Kavitationskräfte an der Prothesenoberfläche erzeugt und Biofilme gelöst. Hierbei müssen die Kavitationsereignisse energiearm gewählt werden, um eine signifikante Zerstörung von Mikroorganismen zu vermeiden (Renz et al., 2015). Bis zu 99,9 % der bakteriellen Biofilme lassen sich somit von der Oberfläche des Implantates lösen (Janz et al., 2013, Janz et al., 2015). Renz et al. zeigten, dass mit der Sonikation bis zu 10.000 mal mehr Bakterien nachgewiesen werden können als in der isoliert mikrobiologischen Kultur des periprothetischen Gewebes (Renz et al., 2015). Trampuz et al. beschrieben eine Verbesserung des Erregernachweises um 30 % (Trampuz et al., 2004). Eine Literaturanalyse zeigte in Zusammenschau eine Sensitivität von 78,5 % bis 97 % bei einer Spezifität von

81 % bis 98,8 % (Abdel et al., 2018). Insbesondere bei Patienten unter laufender Antibiotikatherapie erweist sich die Sonikation der Gewebekultur überlegen (Sensitivität: 75 % versus (vs.) 45 %), da in Biofilmen gebundene Bakterien trotz antimikrobieller Therapien häufig persistieren und erst durch die Sonikation gelöst und konsekutiv der weiteren Diagnostik zugänglich gemacht werden können (Trampuz et al., 2007, Holinka et al., 2011, Holinka and Windhager, 2016). Speziell in Kombination mit den molekularen Nachweismethoden, wie z. B. der Multiplex-PCR, erhofft man sich einen deutlichen Zuwachs der Sensitivität.

### ***1.3.3.2 Molekularpathologische Infektdiagnostik (Polymerase-Kettenreaktion (PCR) / Next Generation Sequencing (NGS)***

In der Molekularbiologie gibt es verschiedene Formen zum Nachweis von Pathogenen. Die am stärksten verbreitete Form ist die Amplifizierung der 16S-rRNA mit konsekutivem Nachweis des Polymerase-Kettenreaktion-Produktes beim Vorliegen bakterieller Nucleinsäuren (Kriegsmann et al., 2014, Rosey et al., 2007). Hierbei zielt der Gebrauch der PCR auf die Detektion des mikrobiellen Genoms (16S-rRNA für Bakterien und 18S-rRNA für Pilze (Kriegsmann et al., 2014)) unter erschwerten Umständen, wie einer Antibiotikatherapie, oder schwierig nachweisbaren low-grade Infektionen, bei denen die mikrobiologische Kultur häufig falsch negative Ergebnisse ermittelt. Doch zu den Vorteilen der Breit-Spektrum 16S-ribosomalen-DNA-PCR mehrten sich auch kritische Stimmen. So lässt sich beispielweise nur ein Organismus zur gleichen Zeit detektieren (Hartley and Harris, 2014, Costerton et al., 2011, Morgenstern et al., 2018), die Sensitivität ist mit 67,1 % bis 73,3 % limitiert und schien der konventionellen Mikrobiologie nicht dauerhaft überlegen zu sein (Fihman et al., 2007, Gomez et al., 2012, Marin et al., 2012, Tarabichi et al., 2018a, Bjerkan et al., 2012, Bemer et al., 2014). Weiterhin wurde eine Fehleranfälligkeit für DNA-Verunreinigungen beobachtet (Bemer et al., 2014, Dempsey et al., 2007, Gomez et al., 2012). Diese Kritikpunkte versucht die Multiplex-PCR aufzunehmen (Abschnitt 3.3).

Ein neueres Verfahren der DNA Sequenzierung ist das Next Generation Sequencing (NGS), das in anderen Bereichen der Medizin bereits Einzug erhielt, jedoch in der Diagnostik periprothetischer Infektionen eine neue, noch nicht viel beschriebene Methodik darstellt. So konnten Tarabichi et al. bei Kultur-negativen periprothetischen Infektionen nach MSIS-Kriterien in 81,8 % der Fälle einen positiven Keimbefund erbringen (Tarabichi et al., 2018a)

und eine hohe Übereinstimmungsrate zwischen kultureller und molekularer Nachweismethode aufzeigen (Tarabichi et al., 2018b). Gleichzeitig konnten die Prozesse deutlich beschleunigt werden.

Trotz einiger Vorteile wie z. B. dem schnellen Keimnachweis (Stunden vs. Tage) auch multiresistenter oder niedrig virulenter Mikroorganismen (Tarkin et al., 2003) und der positiven molekularen Infektionsdiagnostik bei vorangegangener oder bestehender Antibiotikatherapie (Cazanave et al., 2013, Zmistowski et al., 2014) konnte sich die PCR bis dato nicht in der Routinediagnostik etablieren. Während des International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection im Jahr 2018 wurde der PCR und dem NGS vor allem bei negativer mikrobiologischer Kultur und bestehendem Infektverdacht Bedeutung beigemessen (Abdel Karim et al., 2018).

## **1.4 Therapie**

Die Ätiologie einer periprothetischen Gelenkinfektion entscheidet in großen Teilen über die Therapie. Unterschieden wird zwischen Prothesenerhaltenden und ersetzenden Operationsverfahren, wobei letztere wiederum in ein- und zweizeitige Wechsel differenziert werden (Abschnitt 1.4.2). Jede Behandlung einer fremdkörperassoziierten Infektion wird synergetisch von einer Antibiotikatherapie (Abschnitt 1.4.3) begleitet. Eine Ausnahme stellt die Therapiemethode der Dauerfistel (Fistula persistenz) dar. Aufgrund offener Wundverhältnisse und einer erhöhten Gefahr der Resistenzentwicklung durch Erregerselektion wird in diesem Kontext von einer systemischen oder oralen antiinfektiven Therapie Abstand genommen (Renz et al., 2016, Trampuz and Zimmerli, 2005b). Da diese Therapiemethode heute nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung kommt, soll sie nicht weiter Bestandteil dieser Arbeit sein.

### **1.4.1 Prothesenerhaltende chirurgische Intervention**

Basierend auf Studien und Erfahrungsberichten veröffentlichte die Infectious Diseases Society of America (IDSA) Verfahrensanweisungen, die als Voraussetzung für eine Prothesenretention bei periimplantären Infekten gelten (Osmon et al., 2013). Neben dem obligaten Fehlen von Fistelgängen und Lockerungszeichen in der radiologischen Bildgebung ist eine prothesenerhaltende Intervention nur erfolgversprechend, wenn es sich um einen Frühinfekt oder durch eine akute hämatogene Streuung hervorgerufene Infektion mit einer Symptombdauer kleiner drei Wochen handelt (Abschnitt 1.2.3). In diesen Fällen

kann mit einem aggressiven Vorgehen – ausgeprägtes und komplettes lokales Debridement des infizierten Weichteilgewebes als auch der ossären Strukturen, intensive Lavagierung, dem Austausch aller modularen Komponenten, begleitet von einer individuellen und nach Möglichkeit Biofilm durchbrechenden Antibiotikatherapie (z. B. Rifampicin - Staphylokokken, Fluorchinolone – gramnegative Stäbchen) – versucht werden, den Infekt im Sinne eines Erhaltungsversuches zu therapieren. Eine systematische Literaturanalyse, die prothesenerhaltende Eingriffe bei periprotetischen Infektionen (THA und TKA) in den Jahren von 1970 bis 2011 aufarbeitete, zeigte bei 710 Patientenfällen eine Erfolgsrate von 45,9 % (Romano et al., 2012b). Neuere Publikationen konnten jedoch durch verbesserte Operationstechniken und eine präzisere Antibiotikabehandlung (Kombinationen verschiedener Antibiotika zur Synergieentwicklung) Erfolgsraten von 72 % bis 91 % aufzeigen (de Vries et al., 2016, Sendi et al., 2017, Morata et al., 2014, Bergkvist et al., 2016, Laffer et al., 2006). Auch dass die Therapien der Frühinfekte in der Regel eine höhere Erfolgsrate als hämatogen gestreute Infektionen aufweisen, konnte hinlänglich nachgewiesen werden. Die Ursachen hierfür sind vielfältig, lassen sich aber u. a. durch einen höheren Anteil an Komorbiditäten und einen häufig herabgesetzten allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten erklären (Konigsberg et al., 2014, Lora-Tamayo et al., 2013, Lora-Tamayo et al., 2017, Tornero et al., 2015).

#### **1.4.2 Prothesenersetzende chirurgische Intervention**

In diesem Zusammenhang wird zwischen ein- und zweizeitigen septischen Interventionen ebenso wie zwischen Girdlestone-Anlagen<sup>1</sup>, Arthrodesen und Amputationen unterschieden. Der einzeitige septische Gelenkendoprothesenwechsel bezeichnet die Explantation des jeweils einliegenden Implantats, inklusive des kompletten kontaminierten Materials (z. B. Knochenzementreste, Cerclagen, etc.), mit intensiver Lavage, einem vollständigen Debridement sowie der erneuten Wiedereinbringung einer Endoprothese in derselben OP-

---

<sup>1</sup> Fehlen des Gelenkes mit Ausbildung einer bindegewebigen Gelenkverbindung nach Prothesenentfernung. Dies stellt eine funktionelle unbefriedigende operative Maßnahme dar bei beispielweise irreparablen Knochendefekten oder Komorbiditäten (z. B. Tumor, nicht zu kontrollierende Blutungssituationen), sodass chirurgische Interventionen nur unzureichend durchgeführt werden können. Auch bei zuvor schon immobilien Patienten kann die Girdlestone Anlage ggf. eine Therapieoption sein oder beim zweizeitigen septischen Wechsel als temporäre Therapieoption gewählt werden (BODLER, P., BORENS, O., BROGER, I., CLAUSS, M., EICH, G., MAURER, T. 2015. Postoperative care of patients with joint replacement [Die Betreuung von Patienten nach Gelenkprothesenimplantation]. *Swiss Med Forum* ;15:515e20., 15, 515-520.)

Sitzung. Hierbei muss die komplette Eradikation der Pathogene sowie der Erhalt der Gelenkfunktion gewährleistet werden.

Die Vorteile des einzeitigen Wechsels sind vielfältig. Die Reduktion der Anzahl an operativen Interventionen, eine frühere funktionelle Rehabilitation der Gelenkfunktion, eine Verringerung der Hospitalisierung verbunden mit der Patientenwohlförderung als auch eine deutliche Reduktion der Gesundheitswesen- und Gesellschaftskosten sind hier beispielhaft zu nennen (Schmitz et al., 2011, Bialecki et al., 2019, Zahar and Gehrke, 2016, Gehrke et al., 2013). Seit den 1970er Jahren und der Implementierung des einzeitigen septischen Wechsels durch Professor Buchholz wurden über 85 % der septischen Wechsel an der Helios ENDO-Klinik Hamburg entsprechend versorgt. Bereits 1981 konnten Buchholz et al., in einer großen Studie mit 583 Patienten, eine Erfolgsrate von 77 % bei einzeitigen infektiösen Wechseloperationen aufweisen (Buchholz et al., 1981). Je nach Studienaufbau und dem Nachuntersuchungszeitraum werden in der Literatur Erfolgsraten zwischen 75 % und 95 % genannt, wodurch eine Vergleichbarkeit zum zweizeitigen Vorgehen besteht (Bialecki et al., 2019, Zahar and Gehrke, 2016). Voraussetzung hierfür ist jedoch das präoperative Wissen über die verursachenden Pathogene mit entsprechenden Resistenzmustern sowie ein individueller Patientenplan für die topische und systemische intravenöse antiinfektive Therapie. Die Beimischung des Antibiotikums zum Knochenzement stellt das Mittel der Wahl dar, um hohe lokale Antibiotikawirkspiegel zu realisieren. Postoperativ wird die intravenöse Antibiotikatherapie auf Empfehlung des International Consensus Meeting von 2018 zehn bis 14 Tage fortgesetzt. Ob diese im Verlauf oralisiert werden sollte, sodass eine Gesamtantibiotikatherapiedauer von vier bis sechs Wochen erreicht wird (Empfehlung International Consensus Group (ICG)), steht zur Diskussion (Gehrke et al., 2013, Aboltins et al., 2018, Zahar et al., 2016).

Der zweizeitige Gelenkendoprothesenwechsel ist ein mehrstufiges Vorgehen und kommt zur Anwendung, wenn ein einzeitiges Prozedere nicht erfolgsversprechend ist:

- Unbekannte präoperative Keimlage
- Hohe antibiotische Resistenz (z. B. Rifampicin-resistente Staphylokokken) (Bodler, 2015)
- Gelenkfistel mit unbekannter Keimspezifizierung
- Zwei oder mehrere fehlgeschlagene einzeitige septische Wechsel in der Anamnese

- Infektausbreitung in unmittelbarer Nachbarschaft zu neurovaskulären Strukturen - somit nur insuffizientes Debridement möglich (Gehrke et al., 2013, Bialecki et al., 2019)

Der erste operative Eingriff wird analog zum einzeitigen septischen Wechsel vorgenommen. Anschließend erfolgt entweder die temporäre Schaffung einer Girdlestone-Situation oder die Implantation eines mit Antibiotikum beladenen Polymethylmethacrylat (PMMA) Zementspacers. Hierbei können verschiedene Spacer-Arten wie statische, im Sinne einer Arthrodesen, oder artikulierende Interim-Prothesen eingesetzt werden (Lausmann et al., 2018, Citak et al., 2014). Die erste Phase des zweizeitigen Vorgehens dient der Infektionsbekämpfung, der konsequenten Antibiotikatherapie und der Schaffung bestmöglicher Umstände zur Reimplantation einer Prothese. Die Wirksamkeit eines Antibiotika-Spacers wird mit ca. zwei bis drei Wochen deklariert, bevor ein Konzentrationsabfall zu verzeichnen ist (Bertazzoni Minelli et al., 2004). Einschränkungen in der Mobilität durch eine eventuelle Teil- oder Entlastung der betroffenen Extremität im prothesenfreien oder Spacer-Intervall beschreiben einen suboptimalen Aspekt des zweizeitigen septischen Prothesenwechsels. Ebenso verhält es sich mit wiederkehrend beobachteten Spacer-Frakturen (Citak et al., 2015), Dislokationen, ossären Läsionen und acetabulären Veränderungen (Burastero et al., 2017, Faschingbauer et al., 2015).

Gemäß den Beschlüssen des International Consensus Meeting in Philadelphia gibt es keine evidenzbasierte Empfehlung bezüglich der Antibiotikaeinnahmedauer. Eine intravenöse Therapie von zwei bis sechs Wochen, gefolgt von einer oralen Sequenztherapie, die den gleichen Zeitraum umfasst, zeigte gute Resultate (Bonanzinga et al., 2017a). Ob bei einem zweizeitigen Vorgehen vor der Reimplantation eine präoperative Punktion und ein antibiotikafreies Intervall durchgeführt werden sollte, wurde in vielen Studien kontrovers diskutiert. Trampuz et al. bezeichnen das Vorgehen heute als obsolet (Trampuz et al., 2013). Das Verfahren zeigt bei einliegendem, mit Antibiotika beladenem Spacer eine insuffiziente Sensitivität. Die zusätzliche Intervention stellt des Weiteren ein Infektionsrisiko dar und prolongiert unnötig das Spacer-Intervall, ebenso wie die Immobilitätsphase.

Den richtigen Zeitpunkt für eine Reimplantation zu bestimmen, ist herausfordernd und in der Literatur uneinheitlich (Wochen – Monate – Jahre) (Aalirezaie et al., 2019a) beschrieben. Winkler et al. konnten in einer aktuellen Studie von März 2019 zeigen, dass ein prothesenfreies kurzes (Mittelwert (MW) 17,9 Tage) oder langes (MW 63,0 Tage) Intervall beim zweizeitigen Vorgehen unter einer Biofilm aktiven antiinfektiven Therapie

keine signifikanten Unterschiede in der Infektkontrolle ergab. Diese wurde in der Gesamtheit mit 97,4 % nach durchschnittlich 39,5 Monaten angegeben. Beide Untersuchungskollektive erhielten mindestens zwölf Wochen eine antiinfektive Therapie (Winkler et al., 2019). Die lokale Antibiotikatherapie, z. B. mittels eines antibiotikahaltigen Spacers aus PMMA-Knochenzement (z. B. 1 - 2 g Vancomycin auf 40 g PMMA-Knochenzement) (Renz et al., 2016), dient dem hohen Wirkstoffspiegel vor Ort unter Schonung anderer Organsysteme (Brien et al., 1993). Als weitere Funktion erhält der Spacer die Gelenkstabilität. Kontrakturen werden vermieden, die Weichteilspannung beibehalten und eine Rearthroplastik somit erleichtert. Auch Haddad et al. beschrieben, dass das Intervall zwischen den operativen Interventionen bis auf drei Wochen abgesenkt werden könne, ohne dass es anschließend zu erhöhten Reinfektraten kam (Haddad et al., 2000). Sabry et al. nannten sogar ein erhöhtes Reinfektrisiko bei langen Intervallen (Median 103 Tage) (Sabry et al., 2014), was 2012 durch Kubista et al. (Kubista et al., 2012) bestätigt wurde. Konträr hierzu stehen die Ergebnisse von Babis et al., die bei einem Kollektiv mit hohem Prozentsatz an multiresistenten Keimen und einem neunmonatigen Intervall eine Erfolgsrate von 100 % beschrieben (Babis et al., 2015). Um den letztendlichen Reimplantationszeitpunkt zu finden, wird häufig auf eine Kombination aus klinischen Parametern wie der Wundheilung und serologischen Tests gesetzt (Triantafyllopoulos et al., 2017). Ob und inwieweit neuere diagnostische Parameter (serologisches D-Dimer, NSG, mPCR) in Zukunft hier Abhilfe verschaffen, bleibt abzuwarten.

Castelli et al. gaben 2014 ein erfolgreiches Infektcontrolling in 92 % der Fälle an (Castelli et al., 2014). Eine Metaanalyse von Romano et al. (38 Studien, 1420 Fälle), die den zweizeitigen septischen Knieprothesenwechsel thematisierte, konnte Eradikationsraten von 89,8 % bei einem mittleren Follow-up von 44,7 Monaten zeigen (Romano et al., 2012a). Die Literatur stellt jedoch auch dar, dass die Erfolgswahrscheinlichkeit bei einem initial fehlgeschlagenen primären zweizeitigen Versuch abnimmt. So beschrieben Kheir et al. lediglich ein erfolgreiches Outcome in 61,6 % der Fälle beim Zweitversuch. Dennoch wird in der einschlägigen Literatur und der weltweiten klinischen Praxis der zweizeitige septische Wechsel häufig als Gold-Standard deklariert, obwohl dieser nicht bindend höhere Erfolgsraten im Vergleich zum einzeitigen Wechsel aufweist (Kordelle et al., 2000, Steinbrink and Frommelt, 1995, Della Valle et al., 2010, Azzam et al., 2009, Haleem et al., 2004, Castellani et al., 2017, Zeller et al., 2014) und sich viele Studien lediglich auf Expertenmeinungen und Evidenzlevel III und IV stützen (Gehrke et al., 2013).

Wenn trotz multipler Revisionseingriffe keine finale endoprothetische Versorgung möglich erscheint (z. B. bei desolaten ossären Defekten, kompromittierenden Weichteilverhältnissen, Destruktion des Streckapparates, unbeherrschbarem Infektgeschehen, Komorbiditäten), besteht ggf. die Indikation zur Arthrodeese im Kniegelenkbereich, einer Girdlestone-Versorgung im Hüftgelenk oder zur Amputation.

### 1.4.3 Antibiotika-Therapie

Antibiotika stellen einen elementaren Bestandteil jeder Therapie periprothetischer Gelenkinfektionen dar. Grob orientierend kann in prophylaktische, empirische, gezielte oder Langzeitsuppressionstherapien unterschieden werden. Ziel ist immer die Reduktion der Erregerlast („bioburden“) sowie eine bakterizide Wirkung, hohe Bioverfügbarkeit, gute ossäre Penetration und eine Biofilm-Aktivität. Hierbei sollte die entsprechende Therapie möglichst gezielt und Antibiotogramm gerecht erfolgen. Wenn keine mikrobiologischen Befunde vorliegen, muss ggf. eine temporäre empirische (kalkulierte) Antibiotikatherapie realisiert werden. In subakuten Fällen sollte von einem vorschnellen antiinfektiven Prozedere Abstand genommen und die kulturellen oder molekulardiagnostischen Ergebnisse, wenn möglich, abgewartet werden.

Um intraoperativ adäquate Antibiotika-Konzentrationsspiegel im Blut-, Weichteil- und Knochengewebe zu gewährleisten, sieht die präoperative Empfehlung der American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) eine Stunde vor Gewebeschnitt eine Infusionstherapie vor (American-Academy-of-Orthopaedic-Surgeons, 2004). Hierbei kann ein Cephalosporin der ersten oder zweiten Generation (2 g Cefazolin intravenös (i. v.) oder 1,5 g Cefuroxime i. v.) verwendet werden. Diese zeichnen sich durch ein breites Wirkspektrum (Bratzler et al., 2005), Kosteneffektivität und ein hervorragendes Verteilungsprofil aus (Bratzler et al., 2005). Alternativ, z. B. bei Penicillin-Allergien Typ I (Anaphylaktischer Schock, Quincke Ödem), kann auf 1 g Vancomycin i. v. und Flourchinolone zurückgegriffen werden. Aufgrund längerer Infusionszeiten ist in diesen Fällen der Infusionszeitraum zwei Stunden vor der OP zu wählen. Weiterhin zeichnen sich die prophylaktischen Antibiotika durch ihre bakterizide und nicht ausschließlich bakteriostatische Wirkung aus. Bei Operationsdauern größer drei Stunden ist eine Wiederholung der prophylaktischen Antibiotikagabe indiziert.

Wenn bei hochgradigem Infektverdacht keine positive Mikrobiologie im Vorfeld zu gewinnen ist, sollte zunächst auf eine präoperative Antibiotikagabe verzichtet werden und diese erst nach Gewinnung der Biopsien erfolgen. Sousas et al. im Jahr 2010 vorgestellter Algorithmus sieht vor, initial akute postoperative Infektionen mit Vancomycin und chronische oder hämatogene Fremdkörper assoziierte Infektgeschehen synergetisch sowohl mit Vancomycin als auch mit Carbapenemen zu behandeln (Sousa et al., 2010). Nach Erhalt eines Keimbefundes sowie des entsprechenden Antibiotogramms erfolgt die Anpassung der Medikation. Ein modifiziertes Schema publizierte die Pro-Implant-Foundation (PIF) aus Berlin und empfiehlt zur empirischen Therapie Ampicillin/Sulbactam 3 x 3 g, sofern keine Unverträglichkeiten vorliegen (+/- Vancomycin 2 x 1 g bei septischen Patienten, Verdacht auf low-grade Infektionen, MRSA-Träger und multiple Voroperationen) (Pro-Implant-Foundation, 2017). Das zweite International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infections maß den Glykopeptid Antibiotika in einem Multidrug-Schema mit anderen Antiinfektiva bei unbekannter Keimlage ebenfalls eine entscheidende Bedeutung zu (Anemuller et al., 2019).

Bei der gezielten Therapie, wenn das Infekt auslösende Pathogen mitsamt Antibiotogramm bekannt ist, besteht die Empfehlung, Biofilm aktive Antibiotika mit in die Therapie einzubinden, um das Risiko eines erneuten Infektausbruchs zu minimieren. Da mehr als 50 % der fremdkörperassoziierten Infektionen mit Staphylokokken korrelieren (Renz et al., 2016), kommt Rifampicin mit seiner intrinsischen Aktivität gegen Biofilme eine entscheidende Rolle zu (weitere sind Daptomycin, Tigecyclin, Minocyclin, Linezolid oder Vancomycin). Die therapeutische Schwierigkeit besteht heute jedoch bei sog. difficult-to-treat-Erregern, wie sie durch Rifampicin-resistente Staphylokokken, Chinolon-resistente gramnegative Erreger oder Pilze dargestellt werden und gegen die es keine Biofilm aktiven Antibiotika gibt (Renz et al., 2016, Winkler et al., 2014, Zimmerli et al., 2004).

Im Jahr 2016 publizierten Renz et al. eine Empfehlung für die gezielte Antibiotikatherapie, die standardisiert eine Behandlungsdauer von zwölf Wochen für alle septischen Gelenkendoprothesen-Operationen vorsah (Anhang: Tabelle 19). Diese Handlungsempfehlung findet sich in der rezenten Literatur jedoch nicht konsequent wieder. So sprach sich das International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection beim einzeitigen septischen Wechsel für eine zehn- bis 14-tägige intravenöse Therapie aus, die im Anschluss oralisiert werden soll, sodass eine Gesamttherapiedauer von vier bis sechs Wochen erreicht wird (Anemuller et al., 2019). Die Helios ENDO-Klinik Hamburg verfolgt

hingegen ein 14-tägiges Therapiekonzept ohne eine prolongierte orale Anschlussbehandlung (Zahar et al., 2016).

So divergierend sich die Literaturempfehlungen zur Antibiotikatherapie auch darstellen, ist man sich jedoch weitgehend einig, dass postinterventionell eine ein- bis zweiwöchige intravenöse Antibiotikatherapie erfolgen sollte. Bei zunehmender Konsolidierung des Weichteilmantels und rückläufigen Entzündungsparametern kann ggf. die Oralisierung der Therapie realisiert werden.

Eine Biofilm aktive Therapie wird beim zweizeitigen Vorgehen erst nach Reimplantation vorgenommen. Aufgrund der hohen Biofilm-Aktivität von Rifampicin und einer drohenden Resistenzentwicklung sollte auf eine Anwendung im prothesefreien Intervall, bei offenen Wundverhältnissen und einliegenden Drainagen verzichtet werden. Auch als Monotherapeutikum sollte es nicht eingesetzt, sondern um Chinolone oder Fusidinsäure ergänzt werden (Achermann et al., 2013, Renz et al., 2016). Als eine Alternative zu Rifampicin, beispielweise bei Resistenzen, beschrieben Anagnostakos et al. 2013 Linezolid. In 55 % bis 100 % der Fälle konnte an 881 Patienten eine erfolgreiche Behandlung der periprothetischen Infektion erzielt werden (Anagnostakos, 2013).

Wenn aufgrund von Inoperabilität eine Langzeitsuppressionstherapie erfolgen soll, werden hierfür in der Regel verträglichere Substanzen wie Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Clindamycin eingesetzt. Die Therapie sollte Antibiotogramm gerecht erfolgen. Hierdurch können die Antibiotika fokussiert eingesetzt werden, Resistenzbildungen minimiert und mögliche Nebenwirkungen verringert werden. Die Sanierung bzw. Heilung eines periprothetischen Infektes ist durch eine ausschließliche Antibiotikatherapie nicht möglich. Auch wenn ein Antibiotikum entsprechend des Antibiotogramms eingesetzt wird, ist mit zunehmender Anwendungsdauer die Wahrscheinlichkeit für Resistenzentwicklungen zu bedenken (Lopez et al., 2017).

## 2 Fragestellung und Ziel der Studie

Die Identifikation des Pathogens im Falle einer periprothetischen Gelenkinfektion (PPI) stellt, trotz vielfältiger Diagnostika, eine der größten Herausforderungen in der septischen Chirurgie dar. Eine schnelle Detektion gewährleistet eine zeitnahe, spezifische, antimikrobielle Therapie. Viele etablierte Schnelltest-Verfahren ermöglichen lediglich eine qualitative Aussage darüber, ob eine Infektion vorliegt, können jedoch das Infekt verursachende Pathogen nicht identifizieren. Die erste Generation der Curetis Unyvero® i60 ITI Multiplex-PCR ermöglichte einen entsprechenden Keimnachweis innerhalb von fünf Stunden mit einer Sensitivität von 78,8 % und einer Spezifität von 100 %. Die Intention der vorliegenden Studie war es, die Aussagekraft der neuen Kartuschen-/Panel-Generation (Unyvero®-ITI) der Multiplex-PCR im Falle einer fremdkörperassoziierten Gelenkinfektion bezüglich der folgenden Punkte zu validieren, da etwaige Zahlen bis dato aus dem klinischen Umfeld fehlten.

- Diagnostische Güte: Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver prädiktiver Wert (NPP/PPP), Gesamtgenauigkeit (OA = Overall Accuracy)
- Vergleich zu anderen neuen oder bereits etablierten Nachweisverfahren

Ausdrücklich zu erwähnen ist, dass in der Untersuchung nur auf einen begrenzten, exklusiven Teil der diagnostischen Möglichkeiten eingegangen wurde. Eine komplette Abbildung der eingangs vorgestellten Diagnostika würde den Rahmen der aktuellen Arbeit übersteigen.

## 3 Patienten und Methoden

### 3.1 Studiendesign

In einer prospektiven monozentrischen Studie an der Helios ENDO-Klinik Hamburg wurde im Zeitraum vom Oktober 2016 bis August 2017 intraoperativ Synovialflüssigkeit von 97 Patienten mit einer aseptischen oder septischen Hüft- oder Kniegelenkendoprothesen-Revisionsoperation (50 aseptisch, 47 septisch) per Punktion gewonnen und mit dem Multiplex-PCR-System (Unyvero<sup>®</sup>-ITI) untersucht. Die Ergebnisse wurden anschließend mit den Kriterien der Musculoskeletal Infection Society (MSIS-Kriterien) verglichen und in den Kontext aktueller Testverfahren gestellt.

Die klinische interventionelle Durchführung erfolgte mit Genehmigung der medizinischen Hamburger Ethik-Kommission (Ethikvotum Nummer PV5326) und mit schriftlicher Einwilligung aller beteiligten Probanden.

Über das Patientenmanagementsystem SAP war die Erhebung und der Zugriff auf patientenspezifische ambulante und stationäre Daten gewährleistet.

Bei der Datenakquirierung wurden die folgenden demografischen und klinischen Parameter erhoben:

- Stammdaten:
  - Patienten-Identifikationsnummer
  - Alter
  - Geschlecht
- Operationsdaten:
  - Betroffenes Gelenk (Hüfte, Knie)
  - Seitenlokalisation
  - Grund des Eingriffs (aseptische Lockerung vs. Infekt vs. SIRS)
  - Art des Eingriffs: aseptisch vs. septisch
  - Art des Prothesenwechsels: einzeitig vs. zweizeitig
- Präoperativ erhobene Parameter:
  - Gelenkpunktion: steril vs. Bakterium/Pilz
  - C-reaktives Protein (CRP)

- Intraoperativ erhobene Parameter:
  - Gelenkpunktion:
    - Makroskopischer Befund des Punktats (serös, hämorrhagisch, trüb, putride)
    - Leukozyten-Esterase-Testung (-/+ oder ++/+++)
    - Zellzahl aus dem Synovialaspirat
      - Polymorphkernige neutrophile Granulozyten
      - Prozentualer Anteil der polymorphkernigen Zellen
    - Alpha Defensin (ELISA – laborbasierte Auswertung)
    - Mikrobiologische Untersuchung (aseptisch vs. jeweiliges Pathogen)
    - Multiplex-PCR (aseptisch vs. jeweiliges Pathogen)
  - Gewebebiopsie (aseptisch vs. jeweiliges Pathogen)
  - Dauer bis zur positiven Keimdiagnostik

Die Patientenhistorie, klinische Untersuchungen, die Laboruntersuchung einschließlich der CRP-Werte sowie die zyto- und mikrobiologische Auswertung der Aspirate gehörten zu den präoperativ bestimmten Parametern. Während der operativen Eingriffe (aseptisch und septisch) erfolgte standardisiert die Entnahme von mindestens drei intraartikulären Gewebeproben unterschiedlicher Regionen (Gehrke et al., 2013). Aus der intraoperativ gewonnenen Synovialflüssigkeit, die ebenso streng standardisiert wie die präoperative Punktion nach Helios ENDO-Klinik Protokoll (Gehrke et al., 2013, Zahar et al., 2018) gewonnen wurde, erfolgte die Anlage einer mikrobiologischen Kultur und die Analyse der Multiplex-PCR, des Alpha Defensins und der Leukozyten-Esterase-Aktivität, der Leukozytenzellzahl (WBC) als auch der Anzahl polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN) und ihrem prozentualen Anteil (PMN %). Somit erhielten wir die jeweiligen Punktionsergebnisse der ambulant präoperativ durchgeführten Bestimmung, die mit den MSIS-Kriterien abgeglichen und zur Einteilung der aseptischen Gruppen A und der septischen Gruppe B benötigt wurden. Die zweite, intraoperativ durchgeführte Gelenkpunktion, erfolgte nach Durchtrennung des Hautmantels und des subkutanen Fettgewebes vor Eröffnung der Gelenkkapsel, um eine Verunreinigung und Blutkontamination mit dem Aspirat zu minimieren. Auf eine zusätzliche intraartikuläre Injektion von Kochsalz oder anderen Flüssigkeiten bei Punctio sicca wurde sowohl prä- als auch intraoperativ verzichtet. Wenn sich nur eingeschränkt intraoperatives Punktat gewinnen ließ, erfolgte die Priorisierung gemäß der oben genannten Aufzählung, wobei die

mikrobiologische Kultur und mPCR in ihrer Wertigkeit gleichgestellt waren. Wenn sich kein Aspirat gewinnen ließ, erfolgte konsekutiv der Studienausschluss (Abschnitt 3.2.2). Die gewonnene Flüssigkeit wurde unter sterilen Bedingungen in insgesamt vier sterile Probenröhrchen inokuliert. Ein Probenröhrchen verblieb in der Helios ENDO-Klinik Hamburg und wurde für die mPCR genutzt. Zwei weitere Probenbehälter wurden zur mikrobiologischen Aufarbeitung, zur Bestimmung der Leukozytenzellzahl in der Synovialflüssigkeit sowie zur Auswertung des prozentualen Anteils an neutrophilen Granulozyten (EDTA (Ethyldiaminotetraacetat)-Röhrchen/min. 1 ml notwendig) in ein externes unabhängiges Labor gesendet (UKSH, Universität Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland). Ebenso wurde mit den intraoperativ entnommenen Biopsien verfahren. Die Zellzahlbestimmung erfolgte automatisiert nach Hinzugabe von Hyaluronidase zum Punktat durch das Labor für klinische Chemie. Die mikrobiologischen Kulturen wurden durch das entsprechende mikrobiologische Department nach einer Inkubationszeit von standardisiert 14 Tagen ausgewertet. Beide Labore arbeiteten unabhängig voneinander. Ein weiteres Probenröhrchen wurde innerhalb von acht Stunden zur Bestimmung des Alpha Defensin Immunoassays (ELISA) an ein weiteres, ebenfalls unabhängiges human-diagnostisches Labor gesendet (Labor Dr. Fenner und Kollegen, Hamburg, Deutschland).

Zusätzlich zur molekularbiologischen Diagnostik wurden die üblichen Infektionsparameter, das CRP aus dem Serum und die Leukozyten-Esterase-Aktivität aus der Synovialflüssigkeit bestimmt. Diesbezüglich erfolgte die Auswertung mittels eines semiquantitativen Combur Tests (Combur 10 Test; Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Positive Resultate können nach zwei Minuten abgelesen werden, wenn es zu einer violetten Verfärbung des Testfeldes kommt (leicht lila ++, dunkel lila +++). Negative Reaktionen stellen sich durch keine oder durch eine pinke/rosa Verfärbung (+) dar.

Die intraoperativ entnommene und im Hause verbliebene Synovialflüssigkeit wurde noch am selben Tag mittels mPCR (Curetis N.V., Holzgerlingen, Deutschland) innerhalb von fünf Stunden analysiert. Hierbei wurden eventuelle Pathogene und deren Resistenzmuster dokumentiert und mit den später vorliegenden Werten der externen Labore verglichen. Gleiches galt auch für den zeitlichen Vergleich der Keimdetektion zwischen der mPCR und der konventionellen mikrobiologischen Aufarbeitung. Die automatisierte Erhebung und Auswertung der Resistenzgene durch die mPCR hatte wiederum in der vorliegenden Studie keine Priorität.

## **3.2 Patientenkollektiv**

Die vorliegenden Daten der Gelenkrevisionen, Gelenkinfektionen, ihrer Demografie und Ätiologie sowie der jeweiligen operativen Versorgung umfassen einen Zeitraum von Oktober 2016 bis August 2017. Durch Anwendung der nachfolgend beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien reduziert sich die Patientenzahl im Studienkollektiv von 125 auf 97 (77,6 %).

### **3.2.1 Einschlusskriterien**

Alle eingeschlossenen Patienten klagten über schmerzhafte einliegende Hüft- oder Kniegelenkendoprothesen und wurden im Rahmen der ambulanten Vorbereitung entsprechend ihrer Gelenkbeschwerden und gemäß des streng standardisierten ENDO-Klinik Protokolls (Gehrke et al., 2013, Zahar et al., 2018) gelenkpunktiert. Patienten mit einem aseptischen Lockerungsgeschehen der einliegenden Prothese fungierten als Negativ-Kontrollgruppe (Gruppe A), Patienten mit einem periprothetischen Infekt wurden Gruppe B zugeordnet. Zur Definition einer periprothetischen Gelenkinfektion wurden die MSIS-Kriterien (Parvizi et al., 2011b, Parvizi et al., 2014b, Parvizi et al., 2018) herangezogen (Abschnitt 1.2.1, Tabelle 1).

Einschluss fanden ausschließlich Patienten, die älter als 18 Jahre und uneingeschränkt selbstständig entscheidungsfähig waren.

Akute Infektionen, im Sinne eines Frühinfektes, wurden nicht ausgeschlossen, fanden sich jedoch im Untersuchungszeitraum nicht.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien wurden definiert, wenn intraoperativ kein oder nicht ausreichend Synovialflüssigkeit gewonnen werden konnte, sodass keine mikrobiologische Kultur und keine Diagnostik mittels mPCR durchführbar war.

Auch technische Schwierigkeiten, die beispielsweise zum vollständigen Panel-Versagen der mPCR führten, galten als Ausschlusskriterium.

Bereits vor Studienbeginn wurden Schwangere und stillende Personen, Probanden, die an einer anderen klinischen Studie teilnahmen bzw. innerhalb der letzten 30 Tage teilgenommen hatten oder an Tumorerkrankungen litten, ausgeschlossen. Ausländische Patienten wurden aufgrund möglicher Nachuntersuchungen ebenfalls nicht berücksichtigt.

### 3.3 Multiplex-PCR Kartuschen-/Panel-System

Die Analyse der aktuellen Studie wurde mit der zweiten Generation eines Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion Systems (mPCR), den Kartuschen/Panel Unyvero® Implantat und Gewebeinfektion (U-ITI) von Curetis (Curetis N.V., Holzgerlingen, Germany), durchgeführt.

Die bereits intensiv genutzte PCR-Detektion von heterogenen Pathogenen stützte sich bisher auf die Analyse der 16S-rRNA und wurde ursprünglich entwickelt, um die Bakterienphylogenie zu charakterisieren. Die Methode beschreibt ein Verfahren zur Amplifikation der 16S aus Bakterien/Fungi und nachfolgender Sequenzierung des PCR Produktes. Das für die Amplifizierung verwendete Primer-Paar bindet an hochkonservierte Bereiche der 16S-rRNA Gene von Eubakterien. Die PCR an sich ergibt beim Nachweis eines Amplifikates somit nur eine qualitative Antwort auf die Anwesenheit von Eubakterien. Die genaue Identifizierung der Pathogene erfolgt über eine Sequenzierung.

Eine Multiplex-PCR mit spezifischen Primern für spezifische Bakterien/Analyte kann ohne weitere Sequenzierung den genauen Keim und deren Antibiotikaresistenzgene bestimmen.



**Abbildung 1: Unyvero® Implant and Tissue Infection cartridge application (ITI), zweite Generation (Unyvero® L4 Lysator, Unyvero® A50 Analyzer, Unyvero® C8 Cockpit)**

Der semi-quantitative DNA-Test des untersuchten Kartuschen-Systems Unyvero® ITI ermöglicht es, acht heterogene mPCR Reaktionen parallel durchzuführen. Er besteht aus spezifischen Primern, die 85 Pathogene und 17 genotypische Resistenzmarker detektieren (Tabelle 6, Anhang: Tabelle 23) (Curetis, 2019). Hierbei erfolgt der simultane Nachweis von

multiplen Pathogen assoziierten Nukleinsäuren. Die hierfür gewonnenen Proben können sowohl festen, hochzellulären als auch flüssigen Charakters sein (beispielsweise Sonikationsflüssigkeiten, Synovialaspirat, Drainageflüssigkeiten unterschiedlichsten Ursprungs, Biopsiematerial (ossäre Strukturen, Weichteilgewebe), klinisches Verbrauchsmaterial wie Abstrichtupfer oder Katheterspitzen, etc.) und dienen dem Ziel, Informationen zur Pathogenspezies und Antibiotikaresistenzgenen zu liefern.

Zur Analyse wurden in der vorliegenden Studie jeweils 180 µl Synovialflüssigkeit in ein steriles Probengefäß, Unyvero Sample Tube<sup>®</sup>, inokuliert, das alle für eine Lyse notwendigen Reagenzien enthält. Anschließend folgte der Verschluss mit einem Unyvero Sample Tube Cap<sup>®</sup>, das Proteinase K und ein synthetisches Kontrollgen zur integrierten Qualitätskontrolle beinhaltet und dem Unyvero Lysator<sup>®</sup> (Abbildung 1) zugefügt wurde. In 30 Minuten folgte in mechanischen, thermischen, chemischen und enzymatischen Vorgängen die Aufspaltung der Probe (Borde et al., 2015). Nach Abschluss der Lyse wurde das Probenröhrchen in die Unyvero ITI<sup>®</sup> Kartusche (Anhang: Abbildung 3) gesetzt, die mit acht unabhängigen PCR Kammern sowie mit Reagenzien für die DNA-Isolierung und -Aufreinigung, Fluoreszenz markierten Primern, Hybridierungspuffern, Waschpuffern und Oligonukleotiden für die Detektion besetzt war. Ebenso wurde mit dem Unyvero<sup>®</sup> Master Mix verfahren, der die temperaturstabile DNA-Polymerase, Reagenzien zur DNA-Amplifikation, PCR Puffer und Nukleotide inkludiert. Im Folgenden wurde die vervollständigte Kartusche, einschließlich der Probe, in den Unyvero<sup>®</sup> Analyzer gesetzt. In den anschließenden viereinhalb Stunden folgte die DNA-Isolation, -Aufreinigung und deren spezifische Amplifikation mittels multiplex Endpunkt-PCR-Reaktionen als auch die entsprechende Detektion und der qualitative Nachweis des Amplikons über Hybridisierung auf Arrays (Curetis, 2017).

Bei jedem Vorgang lief eine integrierte Kontrolle zur Verifizierung der jeweiligen Vorgänge in den unterschiedlichen acht Kammern mit, die aus einem synthetischen Gen bestand, das keine signifikante Homologie zu anderen bekannte Pathogensequenzen besitzt.

Weiterhin besaß das Testsystem einen integrierten Schwellenwert-Algorithmus für die jeweiligen Pathogene, um das Risiko von falsch positiven Befunden zu minimieren. Die untere Nachweisgrenze wurde für alle lebenden Referenzstämme und amplifizierten DNA-Fragmente ausgetestet und liegt zwischen  $10^4$  und  $10^8$  Pathogenen/ml (Curetis, 2017) (Anhang: Tabelle 22).

Die Unyvero<sup>®</sup> ITI Kartusche weist folgende Mikroorganismen nach: Tabelle 6

**Tabelle 6: Mikroorganismen der Unyvero® ITI Kartusche (Curetis, 2017)**

| Gruppe                  | Pathogen   |
|-------------------------|--|
| Universal Bakterien     | Staphylococcus aureus<br>Coagulase negative staphylococci <sup>1</sup><br>Streptococcus spp. <sup>2</sup><br>Streptococcus pneumoniae<br>Streptococcus agalactiae<br>Streptococcus pyogenes/dysgalactiae   |
| Grampositive Bakterien  | Granulicatella adiacens<br>Abiotrophia defectiva<br>Enterococcus spp. <sup>3</sup><br>Enterococcus faecalis  |
| Corynebacteriaceae      | Corynebacterium spp. <sup>4</sup>  |
| Enterobacteriaceae      | Escherichia coli<br>Enterobacter cloacae complex <sup>5</sup><br>Enterobacter aerogenes<br>Proteus spp. <sup>6</sup><br>Klebsiella pneumoniae <sup>7</sup><br>Klebsiella oxytoca<br>Klebsiella variicola <sup>8</sup><br>Citrobacter freundii/koseri |
| Non-fermenting bacteria | Pseudomonas aeruginosa<br>Acinetobacter baumannii complex <sup>9</sup>   |
| Anaerobier              | Propionibacterium acnes<br>Finegoldia magna<br>Bacteroides fragilis group <sup>10</sup>  |
| Fungi                   | Candida spp. <sup>11</sup><br>Candida albicans<br>Candida tropicalis<br>Candida glabrata<br>Issatchenkia orientalis (C. krusei)  |

<sup>1</sup> inkl. S. saprophyticus, S. hominis, S. epidermidis, S. warneri, S. haemolyticus, S. capitis, S. lugdunensis

<sup>2</sup> inkl. S. pneumoniae, S. mitis, S. pyogenes, S. agalactiae, S. sanguinis, S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae, S. dysgalactiae subsp. equisimilis, S. gordonii

<sup>3</sup> inkl. E. faecalis, E. faecium, E. gallinarum, E. casseliflavus, E. avium, E. hirae, E. durans, E. raffinosus

<sup>4</sup> inkl. C. jeikeium, C. belfanti, C. amycolatum, C. striatum, C. aurimucosum

<sup>5</sup> inkl. E. cloacae, E. asburiae, E. hormaechei

<sup>6</sup> inkl. P. vulgaris, P. mirabilis, P. penneri, P. hauseri

<sup>7</sup> inkl. Klebsiella pneumoniae Cluster kp I + II, inkl. Klebsiella pneumoniae subsp. ozaenae

<sup>8</sup> Klebsiella variicola (Cluster kp III; früher K. pneumoniae, 2004 als eigene Spezies klassifiziert)

---

<sup>9</sup> inkl. *A. baumannii*, *A. oleivorans*, *A. calcoaceticus*, *A. pittii*

<sup>10</sup> inkl. *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, *B. uniformis*

<sup>11</sup> *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida viswanathii*, *Candida metapsilosis*, *Candida labiduridarum*, *Candida theae*, Spezies *Lodderomyces elongisporus*, *Schwanniomyces etchellsii*, *Millerozyma farinosa* (*Pichia farinosa*), *Schwanniomyces occidentalis*, *Yamadazyma triangularis* (*Candida polymorpha*), *Phaeosphaeria nodorum*

---

Die Neuerungen der zweiten gegenüber der ersten Unyvero i60 ITI Generation bestehen in einer Erweiterung/Veränderung des Panels bezüglich Pathogenen und Resistenzgenen. Statt 52 Pathogendetektionen werden durch das neue Panel 85 realisiert. Darüber hinaus ist die Erhebung von 17 Resistenzgenen möglich. Neu hinzugekommen sind: *Streptococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae*, *Citrobacter freundii*/-*koseri*, *Candida* spp, *Candida glabrata*, *Issatchenkia orientalis*, *Candida tropicalis*). *Candida parapsilosis* und *Propionibacterium avidum* lassen sich hingegen nicht weiter nachweisen. Außerdem gibt Curetis eine Verbesserung der Sensitivitäten bezüglich *Propionibacterium acnes*, *Enterococcus* spp., *mecA* und *Staphylococcus aureus* an. Die wichtigste Neuerung stellt jedoch die Implementierung des Universal Bakterien Primers dar, der es ermöglicht, außerhalb der spezifisch nachgewiesenen Analyte eine Auskunft über eine bakterielle Infektion zu geben und somit beispielweise 75,2 % prokaryotische Zielsequenzen nachzuweisen (Curetis, 2017).

Die komplette Diagnoseinformation liegt nach fünf Stunden vor. Der entsprechende Ergebnisreport wird wie folgt illustriert (Abbildung 2):

-  Positiver spezifischer Nachweis von bakteriellen Erregern durch den Universal Primer
-  Pathogen nachgewiesen
-  Pathogen nicht nachgewiesen

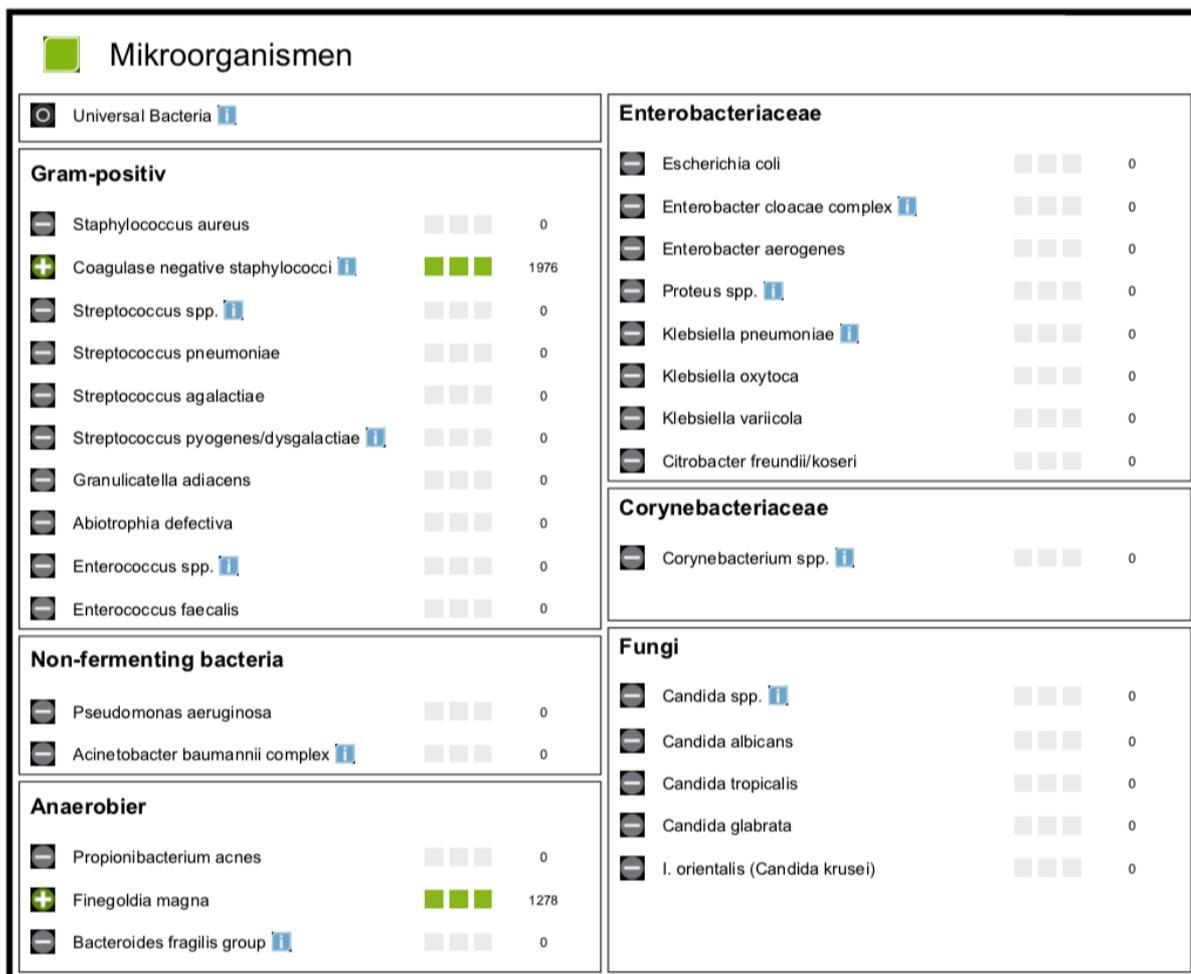


Abbildung 2: beispielhafter Ergebnisreport „Mikroorganismen“ der mPCR

Die Kästchen neben den jeweiligen Pathogenen illustrieren die gemessene Signalintensität in drei Stufen. Je mehr grüne Kästchen sich darstellen lassen, desto höher ist die Signalintensität. Die korrespondierende numerische Signalintensität wird rechts neben den Kästchen präsentiert und auch dann angezeigt, wenn die Signalstärke unter dem klinischen Grenzwert liegt. Das Analyt „Universal Bacteria“ wird ausschließlich als positiv oder negativ angezeigt (Curetis, 2017).

Die Auswertung der Resistenzgene hatte in der vorliegenden Studie keine Priorität.

### 3.4 Statistische Datenanalyse

Die Analyse des erhobenen Datenkollektivs zur deskriptiven und statistischen Auswertung erfolgte mit SAS<sup>®</sup> 9.3 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und Microsoft Excel. Eine numerische, prozentuale sowie text- und zeichengebundene Auswertung konnte somit je nach Programm erfolgen.

Jeder Patient wurde hierbei anhand seiner persönlichen Identifikationsnummer ausgewertet. Alle Grafiken, Häufigkeitsverteilungen und Tabellen wurden mit Hilfe von SAS<sup>®</sup> 9.3 für Windows (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) und Microsoft Excel dargestellt.

Zur Deskription der metrischen Variablen wurden die folgenden Größen verwendet: Anzahl (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Extrema (Min und Max) und Median. Die Verteilung kategorialer Daten wurde mittels absoluter und relativer Häufigkeiten beschrieben.

Zum Vergleich der Lage der Verteilung einer metrischen Variable von unabhängigen Gruppen wurde zunächst mit dem Shapiro-Wilk Test überprüft, ob die Daten in den Gruppen normalverteilt waren. Wurde die Normalverteilungsannahme nicht abgelehnt ( $p\text{-Wert} \geq 0.1$ ), so wurde der Vergleich mit dem t-Test durchgeführt. Im Falle der Ablehnung der Normalverteilungsannahme kam der Mann-Whitney-U Test zur Anwendung. Zum Vergleich der Häufigkeitsverteilungen einer kategorialen Variable von unabhängigen Gruppen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Zur Beurteilung der diagnostischen Güte erfolgte die Bestimmung der Sensitivität (SE), Spezifität (SP), des positiven und negativen Vorhersagewertes (PPV bzw. NPV), die Gesamtgenauigkeit (OA = Overall Accuracy) sowie die dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle.

Zum Vergleich der Gesamtgenauigkeit verschiedener diagnostischer Tests wurde der McNemar Test verwendet.

Alle Tests wurden zweiseitig gerechnet. Die Analyse erfolgte rein explorativ. Aus diesem Grund wurden die p-Werte rein deskriptiv interpretiert.

Prozentangaben erfolgen als Rundungswerte auf eine Dezimalstelle.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demografie

Im Zeitraum von 2016 bis 2017 wurden an der Helios ENDO-Klinik Hamburg insgesamt 125 Patienten (100 %) entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in der vorliegenden Studie analysiert. Aufgrund einer Punctio sicca oder intraoperativ nicht ausreichend gewonnener Synovialflüssigkeit (n = 16), unmittelbar vor der Operation neu aufgetretenen akuten Erkrankungen (n = 2) und technischer Schwierigkeiten bezüglich des untersuchten Kartuschen Systems Unyvero® ITI (n = 10), reduzierte sich die anfängliche Kollektivanzahl um 28 auf 97 Patienten (77,6 %).

Von diesen insgesamt 97 Patienten ließen sich 50 gemäß den MSIS-Kriterien der aseptischen Gruppe A (51,5 %) und 47 der septischen Gruppe B (48,5 %) zuordnen.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 51 Männern (52,6 %) und 46 Frauen (47,4 %) zusammen. Im Mittel lag das Alter der Gesamtkohorte bei  $69,3 \pm 10,0$  Jahre (Min = 43 / Median = 72 / Max = 87 Jahre). 51 Patienten erhielten eine Revisionsoperation der einliegenden Hüftgelenkendoprothese (52,6 %), 45 eine hierzu entsprechende chirurgische Intervention am Knie (46,4 %). Ein Patient (1 %) wurde mit einem einzeitigen septischen Wechsel des totalen Femurersatzes versorgt. Bezüglich des Alters und der betroffenen Gelenke bestanden zwischen der aseptischen und septischen Gruppe keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 7, Tabelle 8), wohingegen die Geschlechterverteilung in Gruppe B signifikant ( $p = 0,015$ ) mehr Männer als in Gruppe A (Tabelle 8) aufzeigte.

**Tabelle 7: Altersverteilung der Subkollektive aseptisch vs. septisch**

| Variable      | Befund    | n  | MW   | SD   | Min | 25 %-<br>Perz. | Median | 75 %-<br>Perz. | Max | p*    |
|---------------|-----------|----|------|------|-----|----------------|--------|----------------|-----|-------|
| Alter [Jahre] | aseptisch | 50 | 70.1 | 10.3 | 48  | 63             | 74     | 78             | 87  | 0.342 |
|               | septisch  | 47 | 68.4 | 9.7  | 43  | 63             | 71     | 76             | 84  |       |

\*p-Wert des Mann-Whitney-U Tests

Die aseptische Gruppe A (n = 50, Knie: n = 27, Hüfte: n = 23) hatte ein Durchschnittsalter von  $70,1 \pm 10,3$  Jahre (Min = 48 / Median = 74 / Max = 87 Jahre). Die entsprechenden Wechseloperationen (n = 50, 100 %) erfolgten als einzeitige chirurgische Intervention. Gruppe B (n = 47) wies ein Durchschnittsalter von  $68,4 \pm 9,7$  Jahren (Min = 43 / Median = 71 / Max = 84 Jahre) auf und inkludierte 28 septische Hüftgelenkendoprothesen,

eine TOFEM-Prothese (Totaler Femurersatz) sowie 18 Kniegelenkendoprothesen (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Häufigkeitsverteilungen von Geschlecht und Gelenk getrennt für septische und aseptische Befunde, sowie die p-Werte der Gruppenvergleiche**

| Variable   | Wert     | Befund              |      |                    |      | p-Wert <sup>(1)</sup> |
|------------|----------|---------------------|------|--------------------|------|-----------------------|
|            |          | aseptisch<br>n = 50 |      | septisch<br>n = 47 |      |                       |
|            |          | n                   | %*   | n                  | %*   |                       |
| Geschlecht | männlich | 20                  | 40.0 | 31                 | 66.0 | 0.015                 |
|            | weiblich | 30                  | 60.0 | 16                 | 34.0 |                       |
| Gelenk     | Knie     | 27                  | 54.0 | 18                 | 38.3 | 0.155                 |
|            | Hüfte    | 23                  | 46.0 | 28                 | 59.6 |                       |
|            | Femur    |                     |      | 1                  | 2.1  |                       |

\* Die Prozentzahlen beziehen sich auf den Anteil der Kategorie der Zeilenvariable innerhalb der Kategorie des Befundes (Spaltensumme pro Variable = 100 %).

<sup>(1)</sup>p-Wert des exakten Tests von Fisher

97,9 % (n = 46) der operativen septischen Interventionen wurden gemäß ENDO-Klinik Protokoll (Gehrke et al., 2013) einzeitig gewechselt. Lediglich in einem Fall (2,1 %) erfolgte aufgrund der Infektausprägung ein zweizeitiger Hüftgelenkendoprothesenwechsel trotz vorbekanntem Keim (*Streptococcus dysgalactiae*) und Antibiogramm.

Ebenfalls bekam ein Patient (1 %), nachdem bereits in der ambulanten präoperativen Diagnostik ein periprotetischer Kniegelenkinfekt festgestellt wurde und der Nachweis des Bakteriums *Staphylococcus epidermidis* erfolgt war, extern eine Antibiotikatherapie verschrieben. Diese wurde erst am stationären Aufnahmetag, zwei Tage vor der intraoperativen Probengewinnung, beendet. Somit konnte kein Antibiotikum freies Intervall von 14 Tagen zur intraoperativen Probenentnahme erfolgen. In allen weiteren Fällen (n = 96 / 99 %) wurde präoperativ auf eine entsprechende antimikrobielle Therapie verzichtet. Zwei Fälle der Gruppe B (4,3 %) wiesen bei chronischer Infektion eine Gelenkfistel (MSIS-Major-Kriterium) auf.

Alle untersuchten Infektionen (n = 47) ließen sich als chronische Infekte diagnostizieren (100 %).

## 4.2 Infektdiagnostik / Tests

### 4.2.1 C-reaktives Protein (CRP)

In der aseptischen Gruppe A (n = 50) zeigte sich das CRP in 38 von 49 Fällen (77,6 %) präoperativ kleiner 5 mg/l und damit im definierten Normalbereich (MW = 3 / Min = 0,3 /

Median = 2 / Max = 15 / SD = 2,8). In zehn Fällen (20,4 %) ließen sich leicht erhöhte, nicht pathologische Werte detektieren (6 - 10 mg/l), in einem weiteren Fall (2 %) zeigte sich eine Erhöhung auf 15 mg/l. Dies entsprach konsekutiv einer Spezifität von 98 % (95 %-KI, 89.1 %; 99.9 %) und einem negativen prädiktiven Wert (NPV) von 81,4 % (95 %-KI, 69.1 %; 90.3 %). In weiteren 2 % (n = 1) zeigte sich die präoperative Auswertung des CRP labortechnisch nicht möglich, sodass insgesamt die Auswertung des Proteins für 99 % des Kollektivs (49 aseptische / 47 septische Patienten) erhoben werden konnte. In zwei Fällen der Gruppe A wurde darüber hinaus eine Gelenkmetalose festgestellt und jeweils Werte von 1 mg/l detektiert.

**Tabelle 9: Deskription der metrischen Variable CRP (C-reaktives Protein)**

| Variable   | Befund    | n  | MW   | SD   | Min | 25 %-<br>Perz. | Median | 75 %-<br>Perz. | Max | p*      |
|------------|-----------|----|------|------|-----|----------------|--------|----------------|-----|---------|
| CRP [mg/l] | aseptisch | 49 | 3.0  | 2.8  | 0,3 | 1              | 2      | 4              | 15  | < 0.001 |
|            | septisch  | 47 | 38.0 | 41.4 | 1   | 11             | 24     | 51             | 219 |         |

\*p-Wert des Mann-Whitney-U Tests

In Gruppe B lagen die CRP-Werte im Mittel bei  $38,0 \pm 41,4$  mg/l (Min = 1 / Median = 24 / Max = 219) und unterschieden sich somit hochsignifikant ( $p < 0,001$ ) vom aseptischen Kollektiv (Tabelle 9). In 36 Fällen zeigten sich Werte  $> 10$  mg/l. Die Sensitivität betrug 76,6 % (95 %-KI, 62 %; 87.7 %). In elf Fällen (23,4 %) wurden Werte unterhalb der Grenzwelle von 10 mg/l (siehe MSIS-Kriterien Abschnitt 1.2.1, Tabelle 1) ermittelt. Der positive Vorhersagewert (PPV) betrug 97,3 % (95 %-KI, 85.8 %; 99.9 %). Eine Gesamtgenauigkeit konnte von 87,5 % (95 %-KI, 79.2 %; 93.4 %) ermittelt werden (Tabelle 10).

**Tabelle 10: Diagnostische Güte des C-reaktiven Proteins (CRP)**

|              | CRP                      |                  |
|--------------|--------------------------|------------------|
|              | -<br>(≤ 10 mg/l)         | +<br>(> 10 mg/l) |
|              | (n = 96, 99.0 % von 97)  |                  |
|              | Maß, 95 %-KI             |                  |
| aseptisch    | 48                       | 1                |
| septisch     | 11                       | 36               |
| Sensitivität | 76.6 %, [62 %; 87.7 %]   |                  |
| Spezifität   | 98 %, [89.1 %; 99.9 %]   |                  |
| NPV          | 81.4 %, [69.1 %; 90.3 %] |                  |
| PPV          | 97.3 %, [85.8 %; 99.9 %] |                  |
| OA           | 87.5 %, [79.2 %; 93.4 %] |                  |

NPV = negativer Vorhersagewert, PPV = positiver Vorhersagewert, OA = Overall Accuracy

#### 4.2.2 Leukozyten-Esterase-Test, Leukozytenzellzahl, Anteil der polymorphkernigen Granulozyten im Gelenkaspirat

In der finalen Evaluation konnte bei 92 Patienten (94,8 %) aus der intraoperativ entnommenen Synovialflüssigkeit der Leukozyten-Esterase-Test (LE-Test) durchgeführt werden. In 48 Fällen (52,2 %) war dieser negativ (negativ: n = 46 / +: n = 2) (siehe MSIS-Kriterien). Stark hämorrhagisch kontaminiert zeigte sich das intraoperative Aspirat in 1,1 % (n = 1), sodass keine valide Anwendung des Combur-Teststreifens erfolgen konnte.

In einem Fall (2 %) erfolgte der Nachweis eines zweifach positiven Wertes in der aseptischen Gruppe A (n = 49) (Tabelle 11).

Makroskopisch ergab die Auswertung der Synovialflüssigkeit (Gruppe A) in 46 von 49 Fällen (93,9 %) einen klaren, bernsteinfarbenen Befund. Ein Mal (2 %) zeigte sich eine mäßig blutige Tinktur und zwei Mal (4,1 %) ein hämorrhagischer Befund, der jedoch nur ein Mal in seiner Ausprägung entsprechend intensiv ausfiel, dass die Leukozyten-Esterase Aktivität nicht validiert werden konnte.

In allen auswertbaren 43 von 47 Fällen (91,5 %) der septischen Gruppe B ließ sich ein positives Ergebnis (++: n = 6 / +++: n = 37) detektieren. In vier Fällen (8,5 %) lagen intensiv hämorrhagisch kontaminierte Aspirate vor. Eine valide Testnutzung blieb verwehrt. Negative Werte (negativ oder +) ließen sich nicht nachweisen. Makroskopisch zeigten sich 37 Proben trüb (78,7 %), eine weitere putride blutig (2,1 %), jeweils zwei blutig-trüb (4,3 %) oder leicht hämorrhagisch (4,3 %) und fünf Aspirate serös (10,6 %).

Die diagnostische Güte der Leukozyten-Esterase ergab eine Sensitivität von 100 % (95 %-KI, 91.8 %; 100 %) und eine Spezifität von 98 % (95 %-KI, 89.1 %; 99.9 %). Der NPV betrug 100 % (95 %-KI, 92.6 %; 100 %), der PPV 97,7 % (95 %-KI, 88 %; 99.9 %). Für die Gesamtgenauigkeit ließ sich konsekutiv ein Wert von 98,9 % (95 %-KI, 94.1 %; 100 %) errechnen (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Diagnostische Güte der Leukozyten-Esterase, Leukozytenzellzahl, polymorphkerniger Granulozyten Anteil (PMN %) in der Synovialflüssigkeit**

|              | LE-Test                 |          | Leukozytenzellzahl       |                  | PMN %                    |          |
|--------------|-------------------------|----------|--------------------------|------------------|--------------------------|----------|
|              | (n = 92, 94.8 % von 97) |          | (n = 68, 70.1 % von 97)  |                  | (n = 68, 70.1 % von 97)  |          |
|              | -                       | +        | -                        | +                | -                        | +        |
|              | (neg./+)                | (++/+++) | (< 3000 Zellen*)         | (≥ 3000 Zellen*) | (≤ 70 %)                 | (> 70 %) |
|              | Maß, 95 %-KI            |          | Maß, 95 %-KI             |                  | Maß, 95 %-KI             |          |
| aseptisch    | 48                      | 1        | 33                       | 2                | 35                       | 0        |
| septisch     | 0                       | 43       | 3                        | 30               | 1                        | 32       |
| Sensitivität | 100 %, [91.8 %; 100 %]  |          | 90.9 %, [75.7 %; 98.1 %] |                  | 97 %, [84.2 %; 99.9 %]   |          |
| Spezifität   | 98 %, [89.1 %; 99.9 %]  |          | 94.3 %, [80.8 %; 99.3 %] |                  | 100 %, [90.0 %; 100 %]   |          |
| NPV          | 100 %, [92.6 %; 100 %]  |          | 91.7 %, [77.5 %; 98.2 %] |                  | 97.2 %, [85.5 %; 99.9 %] |          |
| PPV          | 97.7 %, [88 %; 99.9 %]  |          | 93.8 %, [79.2 %; 99.2 %] |                  | 100 %, [89.1 %; 100 %]   |          |
| OA           | 98.9 %, [94.1 %; 100 %] |          | 92.6 %, [83.7 %; 97.6 %] |                  | 98.5 %, [92.1 %; 100 %]  |          |

NPV = negativer Vorhersagewert, PPV = positiver Vorhersagewert, OA = Overall Accuracy  
\*Einheit µl

Die Analyse der Leukozytenzellzahl sowie des prozentualen Anteils neutrophiler Granulozyten (PMN %) in der intraoperativ gewonnenen Synovialflüssigkeit konnte in 70,1 % (n = 68) erfolgen. Gemäß den MSIS-Kriterien wurde der Cutoff mit 3000 Leukozyten/µl definiert bzw. mit einem Anteil von größer 70 % polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten. Von den 35 validen (70 %), zur Verfügung stehenden Aspirationen der Gruppe A, zeigten 33 ein Leukozyten-Level unter 3000 Zellen/µl. Im Mittel lag der Wert bei 898,4 ± 1115,7 Zellen/µl (Min = 66 / Median = 448 / Max = 5207). Die Spezifität betrug somit 94,3 % (95 %-KI, 80.8 %; 99.3 %) (Tabelle 11). Konsekutiv lag in zwei Fällen (5,7 %) die ermittelte Zellzahl mit 5207/µl bzw. 4387/µl über den erwarteten Toleranzwerten. Von den 35 aseptischen Fällen zeigten 100 % einen Anteil von kleiner 70 % an den PMN % (Spezifität 100 % (95 %-KI, 90.0 %; 100 %)). Im Durchschnitt lag ihr Anteil bei 30,6 % ± 14,8 % (Min = 9,1 % / Median = 29,1 % / Max = 65,4 %). In insgesamt 13 von 50 Fällen (26 %) der Gruppe A ließ sich intraoperativ nicht ausreichend Punktat gewinnen,

um valide Aussagen bezüglich der Zellzahl tätigen zu können. In zwei Fällen (4 %) konnte aufgrund koagulierter Proben keine Auswertung erfolgen.

In der septischen Gruppe B (n = 47) konnte in 33 Fällen (70,2 %) auf ein valides Ergebnis zur Auswertung der Leukozytenzellzahl im Gelenkspiralat und PMN % zurückgegriffen werden. Von den 33 Fällen zeigten 30 (90,9 %) Werte über dem Cutoff von 3000 Leukozytenzellen/ $\mu$ l. Dies entsprach einem Mittelwert von  $24.826,7 \pm 30.426,0/\mu$ l (Min = 6 / Median = 13338 / Max = 147.587). Drei weitere Werte (9,1 %) zeigten Zellzahlen von 2756/ $\mu$ l, 1040/ $\mu$ l und 6/ $\mu$ l. Somit ließ sich in der Zusammenschau eine Sensitivität von 90,9 % (95 %-KI, 75.7 %; 98.1 %) errechnen.

Der prozentuale Anteil polymorphkerniger Granulozyten (PMN %) zeigte in 97 % (95 %-KI, 84.2 %; 99.9 %). Werte über dem Cutoff von 70 % (MW = 92,4 % / SD = 6 % / Min = 68,3 % / Median = 93,9 % / Max = 100 %).

Die Gesamtgenauigkeit für die Testergebnisse der Leukozytenzellzahl und des PMN % betrug 92,6 % (95 %-KI, 83.7 %; 97.6 %) respektive 98,5 % (95 %-KI, 92.1 %; 100 %) (Tabelle 11).

#### 4.2.3 Alpha Defensin (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay - ELISA)

Die laborbasierte Auswertung des Alpha Defensin konnte auf das komplette Patientenkollektiv zurückgeführt werden (n = 97, 100 %).

**Tabelle 12: Deskription der metrischen Variable Alpha Defensin**

| Variable           | Befund    | n  | MW  | SD  | Min | 25 %-<br>Perz. | Median | 75 %-<br>Perz. | Max  | p*     |
|--------------------|-----------|----|-----|-----|-----|----------------|--------|----------------|------|--------|
| $\alpha$ -Defensin | aseptisch | 50 | 0.2 | 0.2 | 0,1 | 0              | 0,1    | 0              | 1,2  | <0.001 |
|                    | septisch  | 47 | 4.6 | 2.6 | 1,3 | 3              | 4,1    | 6              | 13,4 |        |

\*p-Wert des Mann-Whitney-U Tests

Gruppe A (n = 50) (aseptisch) zeigte einen Durchschnittswert von  $0,2 \pm 0,2$  (Min = 0,1 / Median = 0,1 / Max = 1,2 / Tabelle 12). In einem von 50 aseptischen Fällen (2 %) zeigte sich bei einer implantierten gekoppelten Knieprothese mit Schaftbruch eine Gelenkmetallose. Der Alpha Defensin Wert lag mit 1,2 über dem Schwellenwert von  $\geq 0,9$ . Die Spezifität lag bei 98 % (95 %-KI, 89.4 %; 99.9 %), der PPV bei 97,9 % (95 %-KI, 88.9 %; 99.9 %) (Tabelle 13).

**Tabelle 13: Diagnostische Güte des Alpha Defensin**

|              | Alpha Defensin<br>(n = 97, 100 % von 97) |                  |
|--------------|--|------------------|
|              | -<br>( $\leq 0.9$ )                      | +<br>( $> 0.9$ ) |
|              | Maß, 95 %-KI                             |                  |
| aseptisch    | 49                                       | 1                |
| septisch     | 0  | 47               |
| Sensitivität | 100 %, [92.5 %; 100 %]                   |                  |
| Spezifität   | 98 %, [89.4 %; 99.9 %]                   |                  |
| NPV          | 100 %, [92.7 %; 100 %]                   |                  |
| PPV          | 97.9 %, [88.9 %; 99.9 %]                 |                  |
| OA           | 99 %, [94.4 %; 100 %]                    |                  |

NPV = negativer Vorhersagewert, PPV = positiver Vorhersagewert, OA = Overall Accuracy

Bei allen 47 Patienten (100 %), die nach MSIS-Kriterien präoperativ als Infektpatienten deklariert wurden, ergab sich im intraoperativen Aspirat ein pathologischer Alpha Defensin Befund. Der Schwellenwert von 0,9 wurde in 100 % überboten (Sensitivität 100 % (95 %-KI, 92.5 %; 100 %), NPV 100 % (95 %-KI, 92.7 %; 100 %)). Im Mittel konnten Werte von  $4,6 \pm 2,6$  (Min = 1,3 / Median = 4,1 / Max = 13,4) nachgewiesen werden. Zwischen Gruppe A und B bestand ein signifikanter ( $p < 0.001$ ) Unterschied der erhobenen Werte (Tabelle 12).

Die Gesamtgenauigkeit belief sich auf 99 % (95 %-KI, 94.4 %; 100 %).

#### 4.2.4 Mikrobiologischer und molekularpathologischer Keimnachweis

Den präoperativ entnommenen Aspiraten (n = 97, 100 %) konnte in 96 Patientenfällen eine Aussage über das/die Infekt auslösende/n Pathogen/e entnommen werden. Alle detektierten Mikroorganismen sind entsprechend der jeweiligen Nachweismethode und Häufigkeit in Tabelle 15 illustriert. In einem Fall (1 %) ließ sich bei einem chronisch periimplantären Hüftgelenkprotheseninfekt und dem Vorliegen einer Gelenkfistel präoperativ keine positive Keimdetektion erbringen. Durch die intraoperativ entnommenen Proben konnte mikrobiologisch (Punktions- und Gewebekultur) *Proteus mirabilis* und molekularpathologisch der Nachweis von *Proteus* spp. geführt werden. Insgesamt ließen sich 47 Keimdetektionen bei 46 positiven präoperativ gewonnen synovialen Proben nachweisen. Hierbei war in einem (2,2 %) von 46 Fällen eine polymikrobielle Mischinfektion zu beachten, die in der ambulanten prästationären Punktion (*Staphylococcus capitis*,

Propionibacterium acnes) und intraoperativen Punktion (Staphylococcus capitis, Staphylococcus haemolyticus) die genannten Pathogene beschrieb.

Die intraoperativ entnommene Punktion zeigte insgesamt in 61,9 % (n = 60) Kultur-negative Ergebnisse. Bei zehn von 47 septischen Fällen (21,3 %) stellte sich ein falsch negativer Befund dar. Falsch positive Fällen ließen sich nicht detektieren (Spezifität 100 % (95 %-KI, 92.9 %; 100 %)) (Tabelle 14).

**Tabelle 14: Diagnostische Güte der mPCR und intraoperativen Punktion**

|              | mPCR<br>(n = 97, 100 % von 97) |    | intraoperative Punktion<br>(n = 97, 100 % von 97) |           |
|--------------|--------------------------------|----|---|-----------|
|              | -                              | +  | (neg.)  | (Keim-NW) |
|              | Maß, 95 %-KI                   |    | Maß, 95 %-KI                                      |           |
| aseptisch    | 49                             | 1  | 50  | 0         |
| septisch     | 7                              | 40 | 10  | 37        |
| Sensitivität | 85.1 %, [71.7 %; 93.8 %]       |    | 78.7 %, [64.3 %; 89.3 %]                          |           |
| Spezifität   | 98 %, [89.4 %; 99.9 %]         |    | 100 %, [92.9 %; 100 %]                            |           |
| NPV          | 87.5 %, [75.9 %; 94.8 %]       |    | 83.3 %, [71.5 %; 91.7 %]                          |           |
| PPV          | 97.6 %, [87.1 %; 99.9 %]       |    | 100 %, [90.5 %; 100 %]                            |           |
| OA           | 91.8 %, [84.4 %; 96.4 %]       |    | 89.7 %, [81.9 %; 94.9 %]                          |           |

NPV = negativer Vorhersagewert, PPV = positiver Vorhersagewert, OA = Overall Accuracy, NW = Nachweis

In 37 Fällen der intraoperativen Punktion konnten, inkludiert durch eine Mischinfektion mit Staphylococcus capitis und Staphylococcus haemolyticus, 38 Pathogennachweise erfolgen. Die mPCR wies im septischen Kollektiv (n = 47) in fünf Fällen (10,6 %) eine polymikrobielle Infektion auf und erhob insgesamt 46 Pathogendetektionen (Tabelle 15). In sechs (12,8 %) von 47 zugeordneten septischen Patientenfällen (Gruppe B) zeigte sich ein falsch negativer Keimbefund in der mPCR Erhebung. In einem Fall (2,1 %) lag aufgrund eines Teilausfalls des mPCR Panels ein invalides Ergebnis vor. Ein Pathogennachweis erfolgte nicht (Tabelle 15). Die Sensitivität betrug 85.1 % (95 %-KI, 71.7 %; 93.8 %). Ein falsch positiver Keimnachweis erfolgte in einem Fall (2 %), die Spezifität betrug 98 % (95 %-KI, 89.4 %; 99.9 %) (Tabelle 14).

Die Kultivierung der intraoperativen septischen Gewebebiopsien (n = 47) ergab bei zehn Proben (21,3 %) eine Mischinfektion mit jeweils bis zu vier differenten Pathogenen. 61 Mikroorganismen-Detektionen konnten analysiert werden. In 2,1 % (n = 1) wurde nach vorheriger Antibiotikatherapie mittels Linezolid ein falsch negatives Ereignis erhoben und

in zwei von 50 aseptischen Fällen (4 %) ein falsch positives (1 x *Staphylococcus epidermidis* / 1x *Staphylococcus haemolyticus*) Ergebnis detektiert.

Die Gruppe der grampositiven Bakterien ließ sich am häufigsten nachweisen (Tabelle 15). Entsprechend betrug ihr Anteil an der präoperativen Punktion 91,5 % (43 von 47 Pathogennachweisen), für die intraoperative Punktion 92,1 % (35 von 38 Pathogennachweisen), für die mPCR 84,8 % (39 von 46 Pathogennachweisen) sowie 88,5 % (54 von 61 Pathogennachweisen) für die intraoperativ gewonnenen Gewebebiopsien. Hierbei zeigte sich *Staphylococcus epidermidis* sowohl in der prä- (n = 22 / 46,8 %) als auch intraoperativen Punktion (n = 18 / 47,4 %) und den Biopsien (n = 24 / 39,3 %) als quantitativ bestimmendes Pathogen (Tabelle 15). Das entsprechende Äquivalent der mPCR Diagnostik waren die Coagulase negativen Staphylokokken (CNS) mit einem prozentualen Anteil von 69,6 % (n = 32). Diese beinhalteten u. a. *Staphylococcus epidermidis*; eine entsprechende Aufgliederung in die jeweiligen Subspezifitäten erfolgte gemäß der Curetis Unyvero® ITI Geräte-/Panelprozedur jedoch nicht (siehe Tabelle 6). Den CNS zugehörig, konnte *Staphylococcus capitis* in der mikrobiologischen Kultivierung am zweithäufigsten (Punktion präoperativ: n = 7; 14,9 % / Punktion intraoperativ: n = 5; 13,2 % / Gewebebiopsie: n = 6; 9,8 %) vor *Staphylococcus haemolyticus* und *lugdunensis* nachgewiesen werden. Diese konnten im septischen Kollektiv für alle drei Nachweismethoden jeweils zweimal detektiert werden. Zusätzlich ließ sich *Staphylococcus haemolyticus* falsch positiv (n = 1; 2 %) in einer aseptischen intraoperativ gewonnenen Gewebebiopsie nachweisen. *Staphylococcus caprae* konnte ebenfalls durch die prä- als auch intraoperative Aspiration von Gelenkflüssigkeit in einem respektive in zwei Fällen durch die intraoperativen Gewebekulturen detektiert werden. Weiteren Coagulase negativen Bakterien, wie *Staphylococcus warneri* (n = 1) und *Staphylococcus saccharolyticus* (n = 1), ließen sich wie *Staphylococcus aureus* (n = 2) nur durch die intraoperativen Biopsien detektieren. *Staphylococcus aureus*, für das gesonderte Primer in der Multiplex-PCR zur Verfügung stehen, konnte durch die Molekulardiagnostik nicht nachgewiesen werden und zeigte ausschließlich ein positives Wachstum im kulturellen Ansatz der Gewebebiopsien.

Neben *Streptococcus agalactiae*, das sowohl durch die mPCR als auch durch die drei mikrobiologischen Kulturen (prä- und intraoperative Punktion, intraoperative Gewebekultur) in jeweils zwei Fällen nachgewiesen werden konnte, bestand weiterhin die gesonderte Möglichkeit der *Streptococcus dysgalactiae* Detektion über die mPCR. Der entsprechende Nachweis erfolgte einmalig. In einem weiteren Fall, bei dem ein positiver *Streptococcus dysgalactiae* Befund erwartet wurde, kam es zu einem Fehler in der

automatisierten mPCR Panalauswertung, sodass sich ein invalides Ergebnis definierte. Aus der präoperativen Punktion und den intraoperativen Biopsien konnte ein Nachweis in jeweils zwei Fällen, aus der intraoperativen Punktion in einem Fall erfolgen (Tabelle 15). Die mPCR Einheit „Streptokokken spp.“, die sich in einem Fall (2,2 %) detektieren ließ, beinhaltete multiple differente Streptokokken, u. a. *Streptococcus mitis* und *gordonii*. *Streptococcus mitis* zeigte in jeweils einem Fall eine regelhafte mikrobiologische Anzucht in der prä- als auch intraoperativen Punktion und durch die entnommenen Gewebeproben, wohingegen *Streptococcus gordonii* nur durch die intraoperativen Gewebebiopsien nachgewiesen werden konnte (n = 1; 1,6 %). *Streptococcus oralis* und *mutans* konnten durch die mPCR nicht detektiert werden, zeigten aber in der prä- als auch intraoperativen Punktion sowie in den Biopsien einen positiven Keimbefund (jeweils n = 1). Insgesamt konnten im Verhältnis zur Gesamtanzahl der nachgewiesenen Keime in der präoperativen Punktion 14,9 % (n = 7), in der intraoperativen Punktion 15,8 % (n = 6), durch intraoperative Gewebeexzidate 13,1 % (n = 8) und durch die mPCR 8,7 % (n = 4) Streptokokken nachgewiesen werden.

Für die weitere Erläuterung bezüglich *E. faecalis* und *Abiotrophia defectiva* wird auf Tabelle 15 verwiesen.

In einem von 97 Fällen (1 %) bestand während der ambulanten präoperativen Punktion eine Gelenkfistel. Durch die entsprechende präinterventionelle Punktion und mikrobiologische Anzucht konnte kein Pathogen isoliert werden. Aus der intraoperativen Punktion und den entnommenen Gewebeproben ließ sich *Proteus mirabilis* nachweisen. Die mPCR wies *Proteus* spp. aus, die *Proteus mirabilis* beinhalten (siehe Tabelle 6). In einem weiteren Fall (1 %) entstand eine Gelenkfistel im Intervall zwischen präoperativer Punktion und dem septischen Wechsel. Hier ließ sich *Pseudomonas aeruginosa* aus der präoperativ entnommenen Synovialflüssigkeit isolieren (n = 1; 2,1 %). Gleiches ergab die Analyse der intraoperativen Gewebeproben (n = 1; 1,6 %). Die intraoperative Punktion und die mPCR ergaben hingegen keinen Bakteriennachweis. Gramnegative Pathogene wie Enterobakterien (*Proteus* spp. / *Proteus mirabilis*) oder *Pseudomonas aeruginosa* ließen sich in der präoperativen Punktion in 2,1 % (n = 1), in der intraoperativen Punktion in 2,6 % (n = 1), durch die mPCR in 2,2 % (n = 1) und durch die intraoperativ entnommenen Gewebeexzidate in 3,2 % (n = 2) aufzeigen.

Anaerobe Pathogene ließen sich in signifikanter Anzahl nachweisen. So zeigte die mPCR einen positiven Nachweis in 13,1 % (n = 6), die präoperative Punktion in 6,4 % (n = 3), die intraoperative Punktion in 5,3 % (n = 2) und die intraoperativen Gewebeproben in 8,2 %

(n = 5) der Fälle. Die Multiplex-PCR detektierte in vier Fällen (8,7 %) für Prop. acnes einen positiven Befund. Ein entsprechender Nachweis durch die Analyse der Gewebeproben als auch durch die präoperative Punktion erfolgte in jeweils zwei Fällen (3,3 % bzw. 4,3 %), durch die intraoperative Punktion in einem Fall (2,6 %). Der Nachweis von Finegoldia magna gelang ausschließlich durch die Molekulardiagnostik und mikrobiologische Kultivierung intraoperativer Proben in jeweils zwei Fällen. Der Nachweis von Propionibacterium avidum konnte allein durch die kulturelle Anzucht bei fehlenden Primern der Multiplex-PCR erfolgen.

Positive Pilz-Nachweise ergaben sich weder über die mikrobiologischen Kulturen noch über die molekulare Diagnostik.

**Tabelle 15: Keimnachweise (n / %) der unterschiedlichen Nachweismethoden (septisches Kollektiv n = 47 / polymikrobielle Befunde möglich)**

| Gruppe                 |               | mPCR (intraoperativ) <sup>a</sup> | Mikrobiologischer Keimnachweis | Punktion (präoperativ) <sup>b</sup> | Punktion (intraoperativ) <sup>c</sup> | Gewebekultur (intraoperativ) <sup>d</sup> |           |           |
|------------------------|---------------|-----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|-----------|-----------|
| Grampositive Bakterien | CNS           | 32 (69,6 %)                       | Staph. epidermidis             | 22 (46,8 %)                         | 18 (47,4 %)                           | 24 (39,3 %)                               |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. capitis                 | 7 (14,9 %)                          | 5 (13,2 %)                            | 6 (9,8 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. haemolyticus            | 2 (4,3 %)                           | 2 (5,3 %)                             | 3 (4,9 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. lugdunensis             | 2 (4,3 %)                           | 2 (5,3 %)                             | 2 (3,3 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. Caprae                  | 1 (2,1 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 2 (3,3 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. warneri                 | 0                                   | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. hominis                 | 1 (2,1 %)                           | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Staph. saccharolyticus         | 0                                   | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        | Staph. aureus | 0                                 | Staph. aureus                  | 0                                   | 0                                     | 2 (3,3 %)                                 |           |           |
|                        | Strep. spp.   | 1 (2,2 %)                         | Strep. Mitis                   | 1 (2,1 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Strep.gordonii                 | 0                                   | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Strep. Oralis*                 | 1 (2,1 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Strep. Mutans*                 | 1 (2,1 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 1 (1,6 %)                                 |           |           |
|                        |               |                                   | Strep. agalactiae              | 2 (4,3 %)                           | Strep. agalactiae                     | 2 (4,3 %)                                 | 2 (5,3 %) | 2 (3,3 %) |
|                        |               |                                   | Strep. dsygalactiae            | 1** (2,2 %)                         | Strep. dsygalactiae                   | 2 (4,3 %)                                 | 1 (2,6 %) | 2 (3,3 %) |
|                        | E. faecalis   | 1 (2,2 %)                         | E. faecalis                    | 1 (2,1 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 2 (3,3 %)                                 |           |           |

Fortsetzung von Seite 51

| Gruppe   | mPCR (intraoperativ) <sup>a</sup> |                   | Mikrobiologischer Keimnachweis | Punktion (präoperativ) <sup>b</sup> | Punktion (intraoperativ) <sup>c</sup> | Gewebekultur (intraoperativ) <sup>d</sup> |
|--|-----------------------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|---|
|  | Abiotrophia defectiva             | 2 (4,3 %)         | Abiotrophia defectiva          | 0                                   | 0                                     | 0   |
|  |                                   |                   | Micrococcus luteus*            | 0                                   | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |
|  |                                   |                   | Bacillus cereus*               | 0                                   | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |
| <b>Enterobakterien</b>                             | Proteus spp.                      | 1 (2,2 %)         | Proteus mirabilis              | 0 (Fistel)                          | 1 (2,6 %)                             | 1 (1,6 %)                                 |
| <b>nicht fermentierende Bakterien</b>              | Pseudomonas aeruginosa            | 0 (Fistel)        | Pseudomonas aeruginosa         | 1 (2,1 %)                           | 0                                     | 1 (1,6 %)                                 |
| <b>Anaerobe Bakterien</b>                          | Prop. acnes                       | 4 (8,7 %)         | Prop. acnes                    | 2 (4,3 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 2 (3,3 %)                                 |
|  |                                   |                   | Prop. Avidum*                  | 1 (2,1 %)                           | 1 (2,6 %)                             | 1 (1,6 %)                                 |
|  | Finegoldia magna                  | 2 (4,3 %)         | Finegoldia magna               | 0                                   | 0                                     | 2 (3,3 %)                                 |
| <b>Gesamtanzahl nachgewiesener Keimdetektionen</b> |                                   | <b>46 (100 %)</b> |                                | <b>47 (100 %)</b>                   | <b>38 (100 %)</b>                     | <b>61 (100 %)</b>                         |
| <b>Falsch negative Kulturen<sup>e</sup></b>        |                                   | <b>7 (14,9 %)</b> |                                | <b>1 (2,1 %)</b>                    | <b>10 (21,3 %)</b>                    | <b>1 (2,1 %)</b>                          |

\* nicht in mPCR gelistet

Prozentangaben erfolgen als Rundungswerte auf eine Dezimalstelle

a) In sieben Fällen konnte durch die mPCR kein Keimnachweis im septischen Kollektiv (n = 47) erfolgen. \*\* 1x durch einen invaliden Panelbefund, und in 12,8 % (n = 6) wurde ein falsch negativer Befund erhoben. Ein falsch positiver Befund (CNS) ergab sich in einem Fall (2 %) von 50 aseptischen Patienten. Durch 10,6 % (n = 5) Mischinfektionen (1 - 3 differente Keime) konnten insgesamt 46 Keimdetektionen erfolgen.

b) Aufgrund einer Gelenkfistel war in einem Fall präoperativ kein Keimnachweis im septischen Kollektiv (n = 47) möglich. Durch eine Mischinfektion bedingt (n = 1; 2,1 %) mit zwei Pathogenen in einer Kultur (Staphylococcus capitis, Propionibacterium acnes) konnten 47 Keimdetektionen erfolgen.

c) In 37 Fällen konnte durch die intraoperative Punktion ein positiver Keimnachweis erfolgen. Bedingt durch eine Mischinfektionen (n = 1; 2,6 %) mit Staphylococcus capitis und Staphylococcus haemolyticus konnten insgesamt 38 Keimdetektionen erfolgen.

d) In 48 Fällen erfolgte ein positiver Pathogennachweis durch die intraoperativ gewonnene Gewebebiopsie. In einem (2,1 %) von 47 septischen Fällen erfolgte ein falsch negativer Nachweis, in zwei (4 %) von 50 aseptischen Fällen ein falsch positiver Nachweis (1 x *Staphylococcus epidermidis* / 1 x *Staphylococcus haemolyticus*). In 21,3 % (n = 10) kam es zu Mischinfektionen mit zwei bis vier differenten Keimen, sodass insgesamt 61 Keimdetektionen erhoben werden konnten.

e) bezogen auf das septische Kollektiv (Gruppe B) von n = 47 Patienten.

#### 4.2.4.1 Vergleich der Multiplex-PCR und Gewebebiopsien

Insgesamt manifestierte sich eine Übereinstimmung in 77 von 97 Fällen (79,4 %) zwischen der mPCR und dem Gold-Standard, der intraoperativen Biopsie. 47 von 50 aseptische Proben (94 %) zeigten in den Gewebebiopsien als auch in der mPCR einen sterilen Keimbefund (100 % Matching). Die mono- als auch polymikrobiellen Befunde wiesen unterdessen in 30 von 47 Fällen (63,8 %) identische Pathogennachweise auf (Tabelle 17). Hierbei wurden durch die mPCR 32 und durch die Gewebekultur 36 Keimdetektionen erhoben. Eine positive molekulardiagnostische Detektion von Coagulase negativen Staphylokokken (n = 24) wurde bei gleichzeitigem Nachweis eines grampositiven Bakteriums in der Gewebekultur (*Staphylococcus epidermidis* (n = 16), *Staphylococcus capitis* (n = 6), *Staphylococcus lugdunensis* (n = 2), *Staphylococcus saccharolyticus* (n = 1), *Staphylococcus hominis* (n = 1), *Staphylococcus caprae* (n = 1), *Staphylococcus warneri* (n = 1)) als Übereinstimmung der Diagnostikmethoden gewertet. Ebenfalls wurde der mPCR Nachweis von *Streptococcus* spp. (n = 1) mit der mikrobiologischen Detektion von *Streptococcus oralis* (n = 1) als Match interpretiert. Bei *Streptococcus agalactiae* (n = 2) und *dysgalactiae* (n = 1), *Enterococcus faecalis* (n = 1), den Anaerobiern *Finegoldia magna* (n = 2) und *Propionibacterium acnes* (n = 1) konnten weitere Übereinstimmungen aufgezeigt werden.

Von den 20 diskordanten Resultaten (20,6 %) bezogen sich 85 % (n = 17) auf das septische und 15 % (n = 3) auf das aseptische Kollektiv. In sieben Fällen (14,9 %) der septischen Gruppe B (n = 47) zeigte sich die mPCR negativ, obwohl in der präoperativen Punktion und in den intraoperativ entnommenen Gewebebiopsien ein positiver Pathogennachweis aufgezeigt werden konnte. In einem der sieben Fälle war ein positiver *Streptococcus mutans* Nachweis nicht möglich, da entsprechende Primer in das Curetis Unyvero® ITI Panel nicht integriert waren. In einem weiteren Fall erfolgte aus der Gewebekultur der Nachweis für *Streptococcus dysgalactiae*. In diesem Fall kam es zu einem Teilkartuschenausfall und konsekutiv zum invaliden Ergebnis der mPCR. Auch *Streptococcus gordonii* (n = 1), *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1) und *Staphylococcus epidermidis* (n = 3) wurden vereinzelt lediglich über die Gewebekulturen im septischen Kollektiv erkannt.

In einem (5,9 %) von 17 diskordanten Fällen der Gruppe B erfolgte der positive Pathogennachweis für Coagulase negative Staphylokokken (CNS) durch die mPCR, während die Gewebekultur kein Wachstum von Mikroorganismen detektieren konnte. Drei

weitere der 17 diskordanten Fälle im septischen Kollektiv (17,6 %) zeigten für die mPCR einen polymikrobiellen Befund, bei dem sich zusätzlich zum jeweiligen CNS-Nachweis, zweimal *Abiotrophia defectiva* und einmal *Propionibacterium acnes* nachweisen ließ, während in der Gewebekultur ausschließlich Coagulase negative Staphylokokken in Form von *Staphylococcus epidermidis* (n = 2) und *Staphylococcus haemolyticus* (n = 1) analysiert werden konnten.

In vier weiteren Fällen zeigte sich die mPCR mit einem jeweils isolierten Pathogennachweis der detaillierten Keimdetektion der polymikrobiellen Gewebekulturen (n = 11) unterlegen. Hierbei wurde der jeweils einmalige Nachweis von *Micrococcus luteus* und *Bacillus cereus* nicht erbracht (nicht im Panel enthalten). In zwei weiteren Fällen erfolgte molekulargenetisch lediglich die Detektion von *Propionibacterium acnes* bzw. *Proteus species*. Die jeweils in beiden Fällen zusätzlich mikrobiologisch nachgewiesenen *Staphylococcus aureus* sowie in einem Fall der *Enterococcus faecalis* konnten jedoch nicht detektiert werden. Ein weiteres Mal konnte *Propionibacterium acnes* isoliert werden. Der zusätzliche Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* (bzw. CNS) blieb jedoch aus.

In zwei Fällen erhoben die mPCR und die Gewebekultur komplett diskordante Ergebnisse. So ergab der molekulardiagnostische Nachweis die Detektion von CNS, während die Kultur *Streptococcus mitis* nachwies. In einem anderen Fall wurde *Propionibacterium acnes* durch die mPCR erkannt, wohingegen mikrobiologisch der Nachweis von *Propionibacterium avidum* geführt wurde.

In insgesamt drei Fällen (6 %) erfolgte aus den intraoperativen Proben der aseptischen Gruppe A (n = 50) ein positiver Pathogennachweis (Tabelle 16 / Tabelle 17). Dieser detektierte sich in einem Fall durch die mPCR, die als isolierte Nachweismethode Coagulase negative Staphylokokken aufwies (Pat.-Nr. 1 in Tabelle 16). Die weiteren erhobenen Parameter, wie die Leukozytenzellzahl, der prozentuale Anteil neutrophiler Granulozyten am Gelenkpunktat, unauffällige CRP- und Alpha Defensin Werte, ebenso wie eine nicht pathologische Mikrobiologie, deuteten in diesem Fall auf keine aktive Infektion, sondern einen falsch positiven Befund durch Kontamination hin.

**Tabelle 16: Intraoperativ positiver Keimnachweis bei aseptischen Patienten**

| Pat.-Nr. | Gelenk | CRP | WBC / PMN % | LE                 | Alpha Defensin | PCR  | Intraop. Punktion | Gewebekultur           |
|----------|--------|-----|-------------|--------------------|----------------|------|-------------------|------------------------|
| 1        | Hüfte  | 8   | 972 / 30,3  | Hämo-<br>rrhagisch | 0,1            | CNS  | neg.              | neg.                   |
| 2        | Knie   | 3   | 1280 / 18   | neg.               | 0,1            | neg. | neg.              | Staph.<br>epidermidis  |
| 3        | Hüfte  | 1   | 5207 / 64,2 | +                  | 0,3            | neg. | neg.              | Staph.<br>haemolyticus |

WBC = white blood cellular (Zellzahl pro  $\mu\text{l}$ ), PMN % = polymorphe neutrophile Granulozytenanteil,  
Pat.-Nr. = Patient-Nummer

In zwei weiteren Fällen wurde durch die intraoperative Gewebekultur Staphylococcus epidermidis bzw. haemolyticus nachgewiesen. Die mPCR als auch die intraoperative Punktion zeigten kein Wachstum von Mikroorganismen (Tabelle 17). Die Zellzahl aus dem Gelenkpunktat war bei Patient Nr. 3 auf 5207/ $\mu\text{l}$  erhöht, während der Anteil polymorphkerniger Granulozyten 64,2 % betrug. Die weitere Diagnostik war ebenso wie bei Patient Nummer. 2 (Tabelle 16) unauffällig.

**Tabelle 17: Konkordanz zwischen der mPCR und intraoperativer Gewebekultur (Mischinfektionen möglich)**

| Diagnostischer Test              |               | Periprothetische Infektion (n = 47) |          |             |                     |             | Aseptische Revisionen (n = 50) |          |             |               |             |                     |   |
|----------------------------------|---------------|-------------------------------------|----------|-------------|---------------------|-------------|--------------------------------|----------|-------------|---------------|-------------|---------------------|---|
| PCR                              | Kultur-Gewebe | Pat.-Anzahl<br>(n / %)              | PCR-Keim | Keim-NW (n) | Kultur-Gewebe       | Keim-NW (n) | Pat.-Anzahl<br>(n %)           | PCR-Keim | Keim-NW (n) | Kultur-Gewebe | Keim-NW (n) |                     |   |
| +                                | +             | 30 / 63,8 % <sup>(a)</sup>          | CNS      | 24          | Staph. epidermidis  | 16          | 0 / 0 %                        | neg.     | 0           | neg.          | 0           |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Staph. capitis      | 6           |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Staph. lugdunensis  | 2           |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Staph.              | 1           |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | saccharolyticus     |             |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Staph. hominis      | 1           |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Staph. caprae       | 1           |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Staph. warneri      | 1           |                                |          |             |               |             |                     |   |
|                                  |               |                                     |          |             | Strep. spp.         | 1           |                                |          |             |               |             | Strep. oralis*      | 1 |
|                                  |               |                                     |          |             | Strep. agalactiae   | 2           |                                |          |             |               |             | Strep. agalactiae   | 2 |
|                                  |               |                                     |          |             | Strep. dysgalactiae | 1           |                                |          |             |               |             | Strep. dysgalactiae | 1 |
|                                  |               |                                     |          |             | E. faecalis         | 1           |                                |          |             |               |             | E. faecalis         | 1 |
|                                  |               |                                     |          |             | F. magna            | 2           |                                |          |             |               |             | F. magna            | 2 |
|                                  |               |                                     |          |             | Prop. acnes         | 1           |                                |          |             |               |             | Prop. acnes         | 1 |
| -                                | -             | 0 / 0 %                             | neg.     | 0           | neg.                | 0           | 47 / 94 %                      | neg.     | 47          | neg.          | 47          |                     |   |
| <b>Komplette Übereinstimmung</b> |               | <b>n = 30 / 63,8 %</b>              |          |             |                     |             | <b>n = 47 / 94 %</b>           |          |             |               |             |                     |   |

Fortsetzung von Seite 57

| Diagnostischer Test |                   | Periprothetische Infektion (n = 47) |                       |             |                                    |             | Aseptische Revisionen (n = 50) |          |             |                    |             |
|---------------------|-------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------|------------------------------------|-------------|--------------------------------|----------|-------------|--------------------|-------------|
| PCR                 | Kultur-Gewebe     | Pat.-Anzahl<br>(n / %)              | PCR-Keim              | Keim-NW (n) | Kultur-Gewebe                      | Keim-NW (n) | Pat.-Anzahl<br>(n / %)         | PCR-Keim | Keim-NW (n) | Kultur-Gewebe      | Keim-NW (n) |
| +                   | -                 | 1 / 2,1 %                           | CNS                   | 1           | neg.                               | -           | 1 / 2 %                        | CNS      | 1           | neg.               | 0           |
| -                   | +                 | 7 / 14,9 %                          | neg.                  | -           | Staph. epidermidis                 | 3           | 2 / 4 %                        | neg.     | 0           | Staph. epidermidis | 1           |
|                     |                   |                                     | neg.                  |             | Pseudomonas aeruginosa             | 1           |                                |          |             | Staph. hämolyticus | 1           |
|                     |                   |                                     | neg.                  |             | Strep. mutans*                     | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     | neg.                  |             | Strep. gordonii                    | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     | neg. (invalide)       |             | Strep. Dysgalactiae <sup>(b)</sup> | 1           |                                |          |             |                    |             |
| ++ <sup>(c)</sup>   | +                 | 3 / 6,4 %                           | CNS                   | 3           | Staph. epidermidis                 | 2           | 0                              | neg.     | 0           | neg.               | 0           |
|                     |                   |                                     |                       |             | Staph. haemolyticus                | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     | Abiotrophia defectiva | 2           |                                    |             |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     | Prop. acnes           | 1           |                                    |             | 0                              | neg.     | 0           | neg.               | 0           |
| +                   | ++ <sup>(d)</sup> | 4 / 8,5 %                           | CNS                   | 2           | Staph. epidermidis                 | 2           | 0                              | neg.     | -           | neg.               | -           |
|                     |                   |                                     |                       |             | Staph. caprae                      | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     |                       |             | Staph. haemolyticus                | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     |                       |             | Bacillus cereus*                   | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     |                       |             | Micrococcus luteus*                | 1           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     |                       |             | Staph. aureus                      | 2           |                                |          |             |                    |             |
|                     |                   |                                     |                       |             | E. faecalis                        | 1           |                                |          |             |                    |             |

Fortsetzung von Seite 57/58

| Diagnostischer Test |                   | Periprothetische Infektion (n = 47) |              |             |                   |             | Aseptische Revisionen (n = 50) |          |             |               |             |
|---------------------|-------------------|-------------------------------------|--------------|-------------|-------------------|-------------|--------------------------------|----------|-------------|---------------|-------------|
| PCR                 | Kultur-Gewebe     | Pat.-Anzahl<br>(n / %)              | PCR-Keim     | Keim-NW (n) | Kultur-Gewebe     | Keim-NW (n) | Pat.-Anzahl<br>(n / %)         | PCR-Keim | Keim-NW (n) | Kultur-Gewebe | Keim-NW (n) |
| +                   | ++ <sup>(d)</sup> |                                     | Prop. acnes  | 1           | Prop. acnes       | 1           |                                |          |             |               |             |
|                     |                   |                                     | Proteus spp. | 1           | Proteus mirabilis | 1           |                                |          |             |               |             |
| + (diff.)           | + (diff.)         | 2 / 4,3 % <sup>(e)</sup>            | CNS          | 1           |                   |             | 0                              | neg.     | 0           | neg.          | 0           |
|                     |                   |                                     | Prop. acnes  | 1           |                   |             |                                |          |             |               |             |
|                     |                   |                                     |              |             | Prop. avidum*     | 1           |                                |          |             |               |             |
|                     |                   |                                     |              |             | Strep. mitis      | 1           |                                |          |             |               |             |
| <b>Different</b>    |                   | <b>17 / 36,2 %</b>                  |              |             |                   |             | <b>3 / 6 %</b>                 |          |             |               |             |

a) Mischinfektionen bzw. polymikrobielle Infektionen möglich

b) PCR invalide, Teilausfall des Panels

c) Polymikrobieller Befund in der PCR: 3x2 Keime (2x CNS + Abiotrophia defectiva, 1 x CNS + Propionibacterium acnes)

d) Polymikrobieller Befund in der Gewebekultur: 2x2 Keime / 1x4 Keime / 1x3 Keime

e) mPCR und Gewebebiopsie jeweils mit zwei differenten Keimen (CNS + Streptococcus mitis / Prop. acnes + Prop. avidum\*)

Diff. = positiver Keimnachweis sowohl in der mPCR als auch der mikrobiologischen Kultur jedoch mit differenten Pathogenen

\* Primer in das Curetis Unyvero® ITI Panel nicht integriert

Komplette Übereinstimmung: In 77 von 97 Fällen (30 septisch; 47 aseptisch); 79,4 %

Keine Übereinstimmung: In 20 von 97 Fällen (17 septisch; 3 aseptisch); 20,6 %

### 4.3 Zeitliche Dauer bis zum Pathogennachweis

Die Auswertung des zeitlichen Intervalls bis zum positiven Pathogennachweis konnte am kompletten Studienkollektiv erfolgen (n = 97 / 100 %). In der aseptischen Gruppe A (n = 50) wurden in zwei Fällen Keimnachweise geführt und jeweils nach acht Tagen in der mikrobiologischen Diagnostik detektiert.

In der septischen Gruppe B (n = 47) konnte in 46 Fällen ein positives mikrobiologisches Wachstum aufgezeigt werden. Insgesamt erfolgte die positive Keimwachstums-Erhebung in 48 Fällen (Tabelle 18).

**Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Tage von der Operation bis zum Keimnachweis (n=48)**

| Variable     | Wert in Tage | n  | %    | kumuliert |       |
|--------------|--------------|----|------|-----------|-------|
|              |              |    |      | n         | %     |
| Tage bis zum | 1            | 2  | 4.2  | 2         | 4.2   |
| Keimnachweis | 2            | 7  | 14.6 | 9         | 18.8  |
|              | 3            | 10 | 20.8 | 19        | 39.6  |
|              | 4            | 8  | 16.7 | 27        | 56.3  |
|              | 5            | 5  | 10.4 | 32        | 66.7  |
|              | 6            | 5  | 10.4 | 37        | 77.1  |
|              | 7            | 1  | 2.1  | 38        | 79.2  |
|              | 8            | 6  | 12.5 | 44        | 91.7  |
|              | 9            | 2  | 4.2  | 46        | 95.8  |
|              | 13           | 1  | 2.1  | 47        | 97.9  |
|              | 14           | 1  | 2.1  | 48        | 100.0 |

n = 48 (46 septische Patienten, zwei aseptische Patienten)

Im Mittel gelang der positive Keimbefund nach 4,9 Tagen  $\pm$  2,8 Tage (Min = 1, Median = 4, Max = 14). In zehn von 48 Fällen (20,8 %) zeigte sich ein Keimwachstum nach  $\geq$  8 Tagen, in zwei Fällen (4,2 %) sogar nach 13 bzw. 14 Tagen. Bei 18,8 % (n = 9) konnten innerhalb von 48 Stunden eine Pathogendetektion erfolgen.

Durch die mPCR gelang ein entsprechender Pathogennachweis standardisiert, gemäß des Prozedere-Protokolls, nach fünf Stunden.

## 5 Diskussion

Periprothetische Infektionen stellen nicht nur eine der größten Herausforderungen in der orthopädischen Chirurgie dar, sondern gestalten sich auch für die betroffenen Patienten als einschneidende Ereignisse, die mit einem Anstieg der Morbidität und Mortalität (Shahi et al., 2017b) assoziiert sind und in näherer Zukunft von immer stärkerem sozioökonomischen Interesse werden dürften. So zeigten im Jahr 2017 Gundtoft et al. an einem Patientenkollektiv von 445 Hüftprothetischen Revisionseingriffen, dass das relative Mortalitätsrisiko beim Vorliegen einer periprothetischen Infektion um das 2,18-fache gegenüber der aseptischen Revision erhöht war (Gundtoft et al., 2017).

Klinisch lassen sich aseptische Lockerungen nicht obligat von septischen, beispielsweise low-grade Infektionen, differenzieren. Klinische Symptome wie Schwellungen, Rötungen oder schmerzhaft einliegende Endoprothesen variieren stark (Del Pozo and Patel, 2009) und sind somit im Kontext der Anamnese als auch der ergänzenden radiologischen Bildgebung zu betrachten. Da diese keinen beweisenden, sondern lediglich richtungsweisenden Charakter besitzen, ist es umso elementarer, eine valide Diagnostik und Therapie zu realisieren, um körperlichem und psychischem Leid sowie ausufernden finanziellen Kosten entgegenzutreten zu können. Umscheid et al. zeigten, dass eine frühzeitige gezielte antimikrobielle Therapie sowohl die Mortalität als auch die Dauer des stationären Krankenhausaufenthaltes signifikant reduzieren kann (Umscheid et al., 2011). Da die medikamentöse antimikrobielle Therapie jedoch bei unklarer Keimlage zunächst empirisch basiert erfolgt und somit unter Umständen nicht optimal auf die Infekt auslösenden Pathogene abgestimmt ist, kann dies konsektiv zur Exazerbation von Antibiotikaresistenzen führen, wie u. a. der „WHO Antimicrobial Resistance - Global Report on Surveillance“ von 2014 (WHO, 2014) zu bedenken gibt. Abwendbare Ursachen für eine lange, nicht spezifische Antibiotikatherapie mit allen negativen Folgen sind beispielsweise prolongierte Intervalle zwischen Probengewinnung und Ergebnisbericht. Schäfer et al. zeigten, dass sich ein positives Keimwachstum über die mikrobiologische Kultur im Median nach vier Tagen detektieren lässt (Schafer et al., 2008). Bei Lausmann et al. betrug dies im Mittel sechseinhalb Tage (153,6 Stunden) (Lausmann et al., 2017). Die Ergebnisse festigten sich in der aktuellen Studie mit einer mittleren Nachweisgrenze von 4,9 Tagen (Median = 4). In über 20 % zeigte sich ein positiver Nachweis erst nach  $\geq 8$  Tagen, weshalb die Inkubationszeit mikrobiologischer Kulturen 14 Tage nicht unterschreiten sollte.

Ein deutlich schnellerer Keimnachweis mit einer potentiellen Zeitersparnis von mehreren Tagen, wie es durch molekulardiagnostische Verfahren (z. B. mPCR) realisiert werden könnte, bietet nicht nur für den Patienten eine große Chance zur verkürzten Leidenszeit und Reduktion von Mortalität und Morbidität, sondern kann auch zu rascheren Eingriffs- und/oder Isolationsmöglichkeiten beitragen. In einer Metaanalyse bezüglich Früh- oder hämatogen gestreuten Infektionen zeigten Tsang et al. 2017, dass das Zeitintervall vom Auftreten der Symptome bzw. zur Indexoperation (< 7 Tage) bis zum Austausch der mobilen Teile, der wichtigste Faktor für das zu erwartende Outcome bei entsprechendem Krankheitsbild ist (Tsang et al., 2017). Weitere Studien validieren diese Ergebnisse und verdeutlichen, dass sich mit jedem zusätzlichen Tag nach Diagnosestellung einer periprothetischen Infektion bis zur operativen Intervention eine Verschlechterung des Outcomes ergibt (Triantafyllopoulos et al., 2016, Buller et al., 2012, Volpin et al., 2016). Triantafyllopoulos et al. benannten einen täglichen Risikoanstieg von 15,7 % für Hüft- und 7,5 % für Knieendoprothesen, um bei einer Implantat erhaltenden Intervention zu scheitern (Triantafyllopoulos et al., 2015a, Triantafyllopoulos et al., 2015b). Der lediglich fünfständige Diagnostikzyklus der mPCR im Vergleich zur durchschnittlichen mikrobiologischen Nachweisdauer von 117,6 Stunden (4,9 Tage) der konventionellen Kultur greift das beschriebene Problem auf und kann künftig zur Verbesserung beitragen.

Auch wenn besonderes Augenmerk auf einer zügigen Diagnostik liegen sollte, so darf die Validität dieser nicht leiden. In der Literatur zeigen sich jedoch für periprothetische Infektionen in 5 % bis 42 % falsch negative Ergebnisse (Corvec et al., 2012, Choi et al., 2013, Huang et al., 2012, Ibrahim et al., 2018, Kim et al., 2015, Li et al., 2017b, Malekzadeh et al., 2010). Gerade langsam wachsende Anaerobier oder typische Biofilm bildende Pathogene wie *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas* spp. oder *Candida* spp. lassen sich nur schwer kultivieren. Ebenso gelingt der Keimnachweis in der bakteriellen Kultur bei simultan andauernder oder kurz zuvor abgesetzter Antibiotikaeinnahme lediglich sporadisch. Zwei Studien zeigten, dass Patienten mit unklarer Keimlage, jedoch gesicherter periprothetischer Infektion nach MSIS-Kriterien, häufig komplikationsreichere Verläufe aufweisen (empirische Antibiotikatherapie mit Gefahr der Nichtabdeckung des Keimes) und im Vergleich zu mikrobiell diagnostizierten Fällen ein 4,5-fach erhöhtes Risiko für Reinfektionen hatten (Mortazavi et al., 2011, Parvizi et al., 2014a, de Beaubien et al., 2019). Leider existiert bisher kein klinischer Test, der Infektionen zu 100 % detektiert (Ahmad et al., 2016b, Fernandez-Sampedro et al., 2017). So wird im Alltag, zusätzlich zu den

klinischen Infektzeichen, auf eine Kombination von serologischen Markern, Untersuchungen der Synovialflüssigkeit sowie intraoperativ entnommener Biopsien zurückgegriffen (Parvizi and Della Valle, 2010). Hierbei stellen die intraoperativ entnommenen Gewebebiopsien trotz ihrer limitierten Sensitivität weiterhin den Gold-Standard dar (Osmon et al., 2013, Portillo et al., 2012). Präoperativ ist die Gelenkpunktion mit ihrer konsekutiven mikrobiologischen Kultur der Synovialflüssigkeit das Standarddiagnostikum (Morgenstern et al., 2018).

Generell zeichnet sich die Diagnostik der periprothetischen Infektionen durch ein Stufenschema aus. Nachdem die klinischen Symptome gedeutet und eine radiologische Bildgebung durchgeführt wurde, erfolgt in der Regel zunächst die Erhebung der serologischen Entzündungsparameter. Das C-reaktive Protein gilt hierbei als „first line screening“ Methode (Della Valle et al., 2011). Besonders bei langsam wachsenden Pathogenen und konsekutiv nur mäßig inflammatorischen Reaktionen müssen jedoch falsch negative Werte befürchtet werden (Kanafani et al., 2009, Parvizi et al., 2011b, Piper et al., 2010). Auch im vorliegenden Kollektiv ließ sich dieser Aspekt verdeutlichen. In 23,4 % zeigten sich im septischen Kollektiv (Gruppe B) Werte unter dem definierten pathologischen Schwellenwert von 10 mg/l, obwohl alle weiteren Parameter eindeutig auf einen periprothetischen Gelenkinfekt deuteten. In der Regel konnten hierbei Coagulase negative Staphylokokken, neben gering virulenten Streptokokken (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus agalactiae*) und *Propionibacterium acnes* detektiert werden. Diese Ergebnisse decken sich weitestgehend mit anderen Studien, bei denen das langsam wachsende *Cutibacterium acnes* (entspricht *Propionibacterium acnes*), Coagulase negative Staphylokokken und *Corynebakterien* nachgewiesen wurden (Kanafani et al., 2009, Parvizi et al., 2011b, Piper et al., 2010, McArthur et al., 2015). Figa et al. zeigten 2017, dass bei Infektionen mit *Cutibacterium acnes*, das CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit in über 50 % unter dem Grenzwert lagen (Figa et al., 2017). Die Sensitivität des CRP betrug im aktuellen Kollektiv 76,6 % und stand einer sehr hohen Spezifität von 98 % gegenüber. Berbari et al. zeigten hingegen 2010 in einer großen Meta-Analyse eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 74 % (Berbari et al., 2010a), während Piper et al. bei einem Schwellenwert von 10 mg/l eine durchschnittliche Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 79 % bei Knie-, Hüft- als auch Schulterprotheseninfekten detektierten. Somit wird deutlich, dass negative Werte einen Gelenkinfekt nicht ausschließen und positive einen

Infekt nicht zwangsläufig nachweisen (Berbari et al., 2010a, Trampuz et al., 2013, Bauer et al., 2018, Aalirezaie et al., 2019b, Della Valle et al., 2011, Parvizi and Della Valle, 2010).

Ein weiterer kostengünstiger Test, der neben seiner hohen Verfügbarkeit den Vorteil einer Schnelltestdiagnostik inkludiert, ist die Erhebung der Leukozyten-Esterase-Aktivität aus der Synovialflüssigkeit. Zu den ersten, die sich in einer prospektiven Studie mit der Validierung der Leukozyten-Esterase beschäftigten, gehörten Parvizi et al. im Jahr 2011. Ein positiver Befund ließ sich damals mit einer Sensitivität von 80,6 % detektieren. Die Spezifität ergab 100 % (Parvizi et al., 2011a). Die Werte der aktuellen Studie zeigten sich diesbezüglich noch eindrucksvoller. So generierte sich auf dem Leukozyten-Esterase Teststreifen in allen septischen Fällen (Gruppe B) ein positiver Befund (Sensitivität 100 %, Spezifität 98 %, NPV 100 %, PPV 97,7 %), und es konnte eine überragende Gesamtgenauigkeit von 98,9 % erreicht werden. Lausmann et al. konnten ebenfalls eine herausragende Sensitivität und Spezifität von jeweils 100 % aufzeigen (Lausmann et al., 2017). Shafafy et al. fanden 2015 heraus, dass bei einem negativen Testergebnis der Leukozyten-Esterase aufgrund der hohen Spezifität und des hohen NPV eine PPI ausgeschlossen werden könnte und keine weitere Infektdiagnostik notwendig wäre. Auch wesentlich größere, aussagestärkere Meta-Analysen, die sich mit dem Thema beschäftigten und annähernd 2000 bzw. 1011 Patienten inkludierten, zeigten konforme Ergebnisse mit Sensitivitäten von 81 % und 90 % sowie einer Spezifität von jeweils 97 % (Wyatt et al., 2016, Wang et al., 2018). Eine systematische Aufarbeitung von 15 Studien, die im Zuge des zweiten International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection 2018 erfolgte, zeigte ebenfalls ausgesprochen gute Ergebnisse mit einer Sensitivität von 85,7 %, einer Spezifität von 94,4 % sowie positiven und negativen prädiktiven Werten von 84,3 % und 94 % (Abdel Karim et al., 2018). So valide die Bestimmung der Leukozyten-Esterase auch ist, wird die Vollständigkeit der Aussage leicht durch eine Blut-Kontamination der Synovialflüssigkeit limitiert. In diesen Fällen zeigt sich die Reliabilität deutlich eingeschränkt bis nicht möglich, wie es bereits Guenther et al. 2014 beschrieben (Guenther et al., 2014). Auch in der aktuellen Studie war es trotz intraoperativer Punktion und somit einer deutlich geringeren Wahrscheinlichkeit der hämorrhagischen Kontamination in fünf Fällen (5,2 %) (n = 1 Gruppe A / n = 4 Gruppe B) nicht möglich, eine valide Aussage zu treffen. Unter anderem zeigen jedoch Li et al. in einer aktuellen Studie, dass dieser Verunreinigung durch das Zentrifugieren der Probe begegnet werden kann und hierdurch erneut aussagekräftige Befunde gewonnen werden können (Li et al., 2018). Eine weitere Limitierung stellen Metallosen für die Leukozyten-Esterase dar, die zu falsch

positiven Ergebnissen führen können (Guenther et al., 2014). Im aktuellen Kollektiv konnte bei zwei Fällen intraoperativ eine entsprechende Pathologie festgestellt werden. Bei der Explantation einer einliegenden Knieendoprothese zeigte sich eine fulminante Metallose mit einem makroskopisch trüben Punktat. Die Leukozyten-Esterase verfärbte sich zweifach positiv. Die Auswertung des Alpha Defensin ergab eine hierzu konforme, ebenfalls suspekte Erhöhung auf 1,2. Auch für dieses diagnostische Mittel sind falsch positive Testergebnisse beim Vorliegen von intraartikulärem Metallabrieb vorbeschrieben. Alle weiteren untersuchten Parameter wie die präoperative Punktion, die intraoperativ entnommene Synovialflüssigkeit und Gewebebiopsien, die Zellzahl und der Anteil polymorphkerniger Granulozyten, das CRP sowie die mPCR zeigten sich ohne Anhalt für eine PPI. Bei einer weiteren Gelenkmetallose illustrierte die Leukozyten-Esterase eine nur einfach positive Verfärbung auf dem Combur Teststreifen und damit einen Normalbefund. Gleiches galt für das Alpha Defensin, welches mit 0,3 ebenfalls einen regelhaften Befund aufwies. Auffällig war jedoch eine Leukozytenzellzahl im Gelenkpunktat von 5207 Zellen/ $\mu\text{l}$ . In diesem Zusammenhang muss jedoch beachtet werden, dass sich in der Literatur Hinweise finden, dass die automatisierte Auszählung der synovialen Leukozytenzellzahl und PMN % bei Metall-Metall-Gleitpaarungen oder Metallabriebreaktion ungenau ist, da vermutlich Abriebpartikel als Zellen missinterpretiert werden (Wyles et al., 2013, Yi et al., 2015, Alijanipour et al., 2015). Auch in einem weiteren aseptischen Fall, der ansonsten keine Besonderheiten bot, zeigte sich eine Zellzahl von 4387/ $\mu\text{l}$ . Beide Einzelwerte relativierten sich aufgrund eines unauffälligen prozentualen Anteils der polymorphen neutrophilen Granulozyten von 64,2 % bzw. 44,7 %. Zahar et al. (Zahar et al., 2018) formulierten, dass die Leukozytenzellzahl der Synovialflüssigkeit und der prozentuale Anteil an den PMN % eine wichtige und sensitive Schlüsseldiagnostik im Zusammenhang mit periprothetischen Gelenkinfektionen darstellt und Bestandteil der großen Guidelines und Diagnosekriterien ist (Bodler, 2015, Della Valle et al., 2011, Osmon et al., 2013, Parvizi et al., 2014b). Intensiver Diskussionsbedarf besteht im Definieren der korrekten Cutoff Level, um aseptische Prothesenlockerungen von septischen zu differenzieren und weder zu viele falsch positive noch falsch negative Gelenkinfekt-Diagnosen zu beschreiben. So wird einer Leukozytenzellzahl von 1700/ $\mu\text{l}$  eine Sensitivität von 94 % und eine Spezifität von 88 % beigemessen. Mehr als 65 % neutrophile polymorphkernige Granulozyten im Aspirat bedeuten eine Sensitivität von 97 % und eine Spezifität von 98 % (Trampuz et al., 2004). Mit dem International Consensus Meeting im Jahr 2014 wurde der Grenzwert für die synoviale Leukozytenzellzahl mit  $> 3000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  und für die PMN %  $> 80$  % festgesetzt.

Mit der Erneuerung der MSIS-Diagnosekriterien im Sommer 2018 erfolgte eine Absenkung des prozentualen Anteils der polymorphen Neutrophilen Granulozyten auf  $> 70\%$ . Hierdurch ergab sich in der aktuellen Studie keine Veränderung der diagnostischen Güte, doch ließen sich mit einer Sensitivität von  $97\%$ , einer Spezifität von  $100\%$  und einer Gesamtgenauigkeit von  $98,5\%$  hervorragende Ergebnisse erzielen. Im Gegensatz zur Veränderung der Bemessungsgrundlage der neutrophilen Granulozyten wurde der Grenzwert der Leukozyten im Gelenkpunktat beibehalten und in der vorliegenden Arbeit ebenfalls eine bemerkenswerte Sensitivität ( $90,9\%$ ) sowie Spezifität ( $94,3\%$ ) dargestellt. Dennoch kann man sich einer Diskussion über eine gelenkspezifische Untergliederung und Anpassung der Grenzwerte nicht verschließen. Trampuz et al. empfahlen bereits im Jahr 2004 für das Kniegelenk den Schwellenwert der Leukozytenzellzahl  $> 1700/\mu\text{l}$  oder einem neutrophilen Granulozytenanteil von über  $65\%$  (Trampuz et al., 2004). Analog zum Knie analysierten Schinsky et al. entsprechende Werte für die Hüfte und propagierten eine Zellzahl von  $4200/\mu\text{l}$  oder  $> 80\%$  neutrophile Granulozyten bei einliegender Gelenkendoprothese. Im Jahr 2018 zeigten Zahar et al. in einer Studie mit 337 Patienten, dass der nicht gelenkspezifische Grenzwert für die Leukozytenzellzahl bei periprothetischen Gelenkinfektionen bei  $2582$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (Sensitivität  $80,6\%$ , Spezifität  $85,2\%$ ) und für die PMN %  $66,1\%$  beträgt (Sensitivität  $80,6\%$ , Spezifität  $83,3\%$ ). Sobald jedoch gelenkspezifisch differenziert wird, unterscheiden sich die Grenzwerte deutlich. So lag der Cutoff für einen Kniegelenkinfekt bei  $1630$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (Sensitivität  $83,6\%$ , Spezifität  $82,2\%$ ) und der PMN % bei  $60,5\%$  (Sensitivität  $80,3\%$ , Spezifität  $77,1\%$ ) bzw.  $3063$  Leukozyten/ $\mu\text{l}$  (Sensitivität  $78,1\%$ , Spezifität  $80\%$ ) und PMN % von  $66,1\%$  (Sensitivität  $82,2\%$ , Spezifität  $82,4\%$ ) für einen gesicherten Hüftgelenkinfekt (Zahar et al., 2018).

Weniger Diskussionsbedarf besteht bezüglich des synovialen Parameters Alpha Defensin. Dies mag einerseits an der bisher nur geringen Implementierung des Tests in der Routinelabordiagnostik periprothetischer Infektionen liegen. Das Alpha Defensin wird in diesem Kontext lediglich in  $19,4\%$  der Fälle erhoben, während die mikrobiologische Kultur ( $97,7\%$ ), die Leukozytenzellzahl ( $74,8\%$ ) und PMN % ( $65,8\%$ ) ihrerseits die am häufigsten bestimmten Parameter darstellen (Ahmad et al., 2016a, Zahar et al., 2018). Andererseits zeigte sich das Alpha Defensin seit der Publikation von Deiremengian et al. im Jahr 2014 (Deirmengian et al., 2014) und der erstmaligen Betrachtung des Proteins im Kontext mit periprothetischen Gelenkinfektionen in zahlreichen weiteren Studien als Biomarker mit hervorragenden diagnostischen Eigenschaften. Besonders durch die

Anwendbarkeit bei Antibiotikabehandlung beweist es einen deutlichen Vorteil gegenüber vielen anderen Diagnostikmethoden. So zeigte sich auch im aktuellen Kollektiv eine präoperativ mit Linezolid behandelte periprothetische Kniegelenkinfektion mikrobiologisch Kultur-negativ, während eine deutlich positive Antwort des Alpha Defensins (Wert von vier) und der molekulardiagnostischen mPCR (Coagulase negative Staphylokokken) auffiel. Seit Sommer 2018 ist die laborbasierte Auswertungsform des Alpha Defensins Bestandteil der neuen Definitionskriterien der MSIS für periprothetische Gelenkinfektionen (Abschnitt 1.2.1, Tabelle 1). Klinische Untersuchungen an großen internationalen Kliniken und Instituten wie der Helios ENDO-Klinik Hamburg (Bonanzinga et al., 2017b), der Cleveland Clinic in Cleveland (Frangiamore et al., 2016) und Florida (Kanwar et al., 2018), dem Rothman Institute (Deirmengian et al., 2014) und der Mayo Clinic in Arizona (Bingham et al., 2014) konnten zusammen ein Kollektiv von 547 Patienten inkludieren und hierbei eine Sensitivität von 98,1 % und eine Spezifität von 96,4 % aufzeigen (Bauer et al., 2018). Diese Werte decken sich mit den Ergebnissen der aktuellen Auswertung. Mit einer Sensitivität von 100 %, einer Spezifität von 98 % und einer detektierten Gesamtgenauigkeit von 99 % bestätigt sich ein deutlicher Mehrwert für die Diagnostik. Auch die Einschränkungen beim Vorliegen einer Metallose im Indexgelenk (Deirmengian et al., 2014, Bonanzinga et al., 2017b, Kasperek et al., 2016, Partridge et al., 2017, Okroj et al., 2018) ließen sich validieren, und bei einem Prothesen-Schaftbruch (Gruppe A) mit konsekutiver Metallose konnte ein Wert von 1,2 detektiert werden. Die Rate falsch positiver Befunde in vergleichbaren Fällen wird in der rezenten Literatur mit bis zu 30 % angegeben (Bauer et al., 2018). Dennoch konnten Lee et al., die in einer Metaanalyse verschiedene Parameter wie die Leukozytenzellzahl, den prozentualen Anteil polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten, die Leukozyten-Esterase-Aktivität, verschiedene Interleukine, das CRP, die mikrobiologische Kultur und das Alpha Defensin miteinander verglichen, zeigen, dass letztgenannter mit 97 % nicht nur die höchste Sensitivität aufwies, sondern auch als einziger Parameter eine Sensitivität von größer 90 % erreichte und darüber hinaus die höchste Spezifität mit 96 % besaß (Lee et al., 2017). Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich das Alpha Defensin der Leukozytenzellzahl und der PMN % überlegen, wohingegen sich der Leukozyten-Esterase-Test in seiner Wertigkeit identisch darstellte.

Doch auch wenn das Alpha Defensin sowie die Leukozyten-Esterase als Biomarker diagnostische Eigenschaften aufweisen, die die Idealbedingungen der diagnostischen Güte (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, OA) von jeweils 100 % annähernd widerspiegeln, sind

sie ebenso wenig wie die laborbasierten Screening-Methoden oder die weitere Schnelltestdiagnostik dazu in der Lage, das eigentliche Primärziel, die Identifikation des Infekt auslösenden Pathogens und ein entsprechendes Antibiotogramm, zu erbringen. Trotz der limitierten Sensitivität, wie sie beispielsweise die kulturelle Untersuchung der Synovialflüssigkeit aufweist (Sensitivität: 45 % - 100 % / Spezifität: 81 % - 100 %) (Fink et al., 2012), gilt die mikrobiologische Kultur der Gewebeproben weiterhin als Gold-Standard in der Diagnostik. Dennoch können und dürfen negative Kulturergebnisse bei dringendem Infektverdacht eine periprothetische Infektion nicht ausschließen (Renz et al., 2016). Zusätzlich müssen die unterschiedlichen Nachweismethoden entsprechend ihrer Stärken und Schwächen sorgfältig ausgewählt und die Ergebnisse dementsprechend differenziert betrachtet werden. So fiel in der aktuellen Studie auf, dass nur in jeweils einer prä- als auch intraoperativen septischen Punktion (2,2 % bzw. 2,7 %) ein polymikrobieller Befund erhoben wurde. In der rezenten Literatur werden jedoch für den mikrobiologischen kulturellen Nachweis 10 % bis 30 % genannt (Parikh and Antony, 2016, Zimmerli et al., 2004, Renz et al., 2016, Bemer et al., 2014), Drago et al. sprechen sogar von bis zu 56 % bei Spätinfektionen (Drago et al., 2017). In der vorliegenden Studie ließ sich durch die intraoperativ entnommenen Gewebebiopsien eine Mischflora in 21,3 % der Fälle kultivieren. Diese signifikante Diskrepanz zur mikrobiologischen Kultur der Synovialflüssigkeit lässt sich u. a. durch das Keimspektrum, die Pathogenese sowie die unterschiedliche Anzahl gewonnener Proben erklären und zeigt sich vergleichbar mit der Literatur (Punktion: 44 - 100 % vs. Gewebe 61 - 94 %) (Zimmerli et al., 2004, Gallo et al., 2008, Morgenstern et al., 2018). Während bei der Gelenkpunktion ein einzelnes Analysat zur Verfügung steht, wird bei der operativen Gewinnung von Gewebebiopsien empfohlen, mindestens drei, tendenziell mehr Proben zu entnehmen. Zimmerli et al. gaben weiterhin zu bedenken, dass infektionsverursachende Mikroorganismen eine hohe Affinität und Adhäsion zu Implantatoberflächen sowie zum Prothesen-Zement-Knochen-Interface von orthopädischen Implantaten besitzen. So lassen sich insbesondere bei chronischen periprothetischen Infektionen häufig nur wenige Bakterien in ihrer aktiven, planktonischen Form in der Synovialflüssigkeit nachweisen. Die meisten Pathogene befinden sich in einer metabolisch reduzierten, sessilen, in der Matrix ihres Biofilm gebundenen Form und sind der Punktion bzw. der mikrobiologischen Diagnostik kaum zugänglich (Zimmerli et al., 2004). Winkler, Deirmengian und Akgün, die im Rahmen des International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection in Philadelphia 2018 eine systematische Literaturanalyse zur Vergleichbarkeit der Synovialflüssigkeit mit den Ergebnissen der

intraoperativ entnommenen Biopsien vornahmen, zeigten, dass eine Übereinstimmung lediglich in 57 % bis 92 % der Fälle bestand (Abdel et al., 2018). Dass multiple Gewebeproben im Vergleich zum singulären Materialgewinn der Punktion eine höhere Sensitivität aufweisen, ist nicht nur plausibel, sondern deckt sich ebenfalls mit den Studienergebnissen von Bicart-See et al. aus dem Jahr 2017 (Bicart-See et al., 2017) sowie der aktuellen Arbeit. Hier zeigten die intraoperativ entnommenen Gelenkaspirate nicht nur die geringste Anzahl an detektierten Pathogenen ( $n = 38$ ) (Gewebebiopsie:  $n = 61$ ; mPCR:  $n = 46$ ), sondern auch um 18,6 % weniger polymikrobielle Befunde als die Gewebekultur. Weiterhin hatte sie mit 21,3 % die höchste Inzidenz falsch negativer Befunde (Sensitivität 78.7 %). Die intraoperativ entnommenen Gewebekulturen zeigten lediglich in einem Fall (2,1 %) bei einer vorangegangenen Antibiotikatherapie mit Linezolid einen falsch negativen Befund. Konträr zur negativen mikrobiologischen Kultur konnte die mPCR den aus der präoperativen Punktion vorbekannten Nachweis von Coagulase negativen Staphylokokken verifizieren. In der deutlich sensitiveren Keimidentifikation Kultur-negativer periprothetischer Entzündungen, die häufig mit einer antimikrobiellen/antimykotischen Therapie assoziiert sind (Parvizi et al., 2012), besteht neben der zügigen Pathogenidentifikation ein weiterer entscheidender Vorteil der mPCR. 74 kulturnegative Patienten, die mit der PCR nachuntersucht wurden, zeigten in 12 % einen positiven Nachweis von Mikroorganismen (Kobayashi et al., 2008). Auch Portillo et al. konnten in einem Kollektiv zeigen, dass aus Sonikationsflüssigkeiten mittels mPCR und nach vorheriger Antibiotikatherapie in 92 % der Fälle eine positive Pathogendetektion erfolgen konnte, während die Gewebekultur in nur 67 % und der isolierte kulturelle Nachweis der Sonikationsflüssigkeit lediglich in 50 % positiv waren (Portillo et al., 2012). Achermann et al. bestätigten diese Ergebnisse an 37 Patienten, bei denen mittels Multiplex-PCR die Sensitivität unter Antibiotikatherapie von 59 % auf 100 % signifikant ( $p < 0,01$ ) gesteigert werden konnte (Achermann et al., 2010). Weitere Studien, die Sonikationsflüssigkeiten mittels PCR Diagnostik analysierten, zeigten ebenfalls bessere Sensitivitäten als die kulturelle Anzucht (Cazanave et al., 2013, Rak et al., 2016).

Im Zuge der Literatursichtung und des Vergleichs sollte die jeweilige Pathogenese der Kollektive mitberücksichtigt werden, da sich hierdurch elementare Unterschiede bezüglich der Bakterienspezies, Quantität und Virulenz ergeben können und signifikante Unterschiede in den Detektionsraten identifiziert werden. Der hohe Anteil falsch negativer Werte (intraoperative Punktion: 21,3 %; mPCR: 14,9 %; Gewebebiopsie: 2,1 %) spiegelt die

ausschließlich chronischen periprothetischen Infektionen des aktuellen Patientenkollektivs und somit die entsprechenden Pathogene (low-grade Infektionen / Biofilm) wider. Grampositive Bakterien prägen stets das Bild der periprothetischen Infektionen (Parikh and Antony, 2016, Del Pozo and Patel, 2009, Kriegsmann et al., 2014, Zimmerli et al., 2004). Del Pozo et al. (Del Pozo and Patel, 2009) beziffern ihren Anteil auf 65 %. Entsprechend konnten grampositive Pathogene mit einem Prozentsatz von 84,8 % durch die molekulare Diagnostik der mPCR, von 88,2 % durch die Gewebebiopsie und sogar von 92,1 % durch die kulturelle Analyse der intraoperativen Punktion erfolgen. Hierbei divergierte die Verteilung der unterschiedlichen grampositiven Keimspezien jedoch erheblich zu anderen Studien. *Staphylococcus aureus* oder gramnegative Bakterien als klassische Auslöser einer Früh- oder hämatogen gestreuten Infektion, die aufgrund ihrer Virulenz zu fulminanten Krankheitsbildern führen können (Drago et al., 2017, Langvatn et al., 2015), konnten im Kollektiv der chronischen Infektionen nur vergleichsweise selten detektiert werden. So erfolgte ein positiver *Staphylococcus aureus* Nachweis lediglich in zwei Fällen (3,3 %) durch die intraoperative Biopsie, während aus der mPCR und den Punktaten keine mikrobiologische Kultivierung gelang. In der Literatur werden *Staphylococcus aureus* Stämme hingegen in 12 % bis 26 % (Del Pozo and Patel, 2009, Harrasser and Harnoss, 2012, Zimmerli et al., 2004) als Infektauslöser beschrieben. Beachtet werden muss in diesem Zusammenhang, dass Curetis bei hohen Keimkonzentrationen von  $\geq 10^7$  Pathogenen/ml über mögliche Kreuzreaktionen im ITI-Panel der mPCR zwischen Coagulase negativen Staphylokokken und *Staphylococcus aureus* Stämmen berichtet. Dies kann ein Erklärungsversuch für die deutlich reduzierte *Staphylococcus aureus* Detektion im Kollektiv sein. Auch gramnegative Bakterien in Form von Enterobakterien (*Proteus* spp. / *Proteus mirabilis*) und *Pseudomonas aeruginosa* ließen sich nur selten detektieren und ergaben Werte zwischen 1,6 % und 2,6 % während in der Literatur Häufigkeiten von 3 % bis 10 % beschrieben werden (Zimmerli et al., 2004, Zimmerli and Sendi, 2011). Auffällig war weiterhin, dass über die intraoperativ entnommenen Gewebeproben *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden konnte, während dies über die Synovialflüssigkeit, sowohl der mikrobiologischen Anzucht als auch der mPCR, nicht gelang.

Konsekutiv zum hohen Prozentsatz grampositiver Mikroorganismen zeigten auch die Coagulase negativen Staphylokokken, die in der rezenten Literatur für gewöhnlich den größten Anteil an periprothetischen Infektionen tragen (30 – 43 %) (Zimmerli et al., 2004, Malekzadeh et al., 2010, Langvatn et al., 2015, Villa et al., 2017), eine dominierende

Stellung. Die mPCR wies einen Wert von 69,6 % aus. Eine weitere Pathogendifferenzierung erfolgt bei der Unyvero® ITI mPCR nicht, obwohl die entsprechenden Keime ins Panel inkludiert sind (Abschnitt 3.3, Tabelle 6). Auch in den mikrobiologischen Kulturansätzen zeigte der Staphylokokken Nachweis eine prävalente Stellung (präoperative Punktion: 74,5 %; intraoperative Punktion: 73,8 %, Gewebebiopsien: 68,7 %). Eine groß angelegte Studie von Drago et al. bei periprothetischen Spätinfektionen bestätigte mit einem prozentualen Staphylokokken Anteil von 66,6 % am Gesamtkollektiv vergleichbare Werte (Drago et al., 2017). *Staphylococcus epidermidis* ist, neben weiteren jedoch seltener vorkommenden humanpathogenen Staphylokokken (*Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus caprae*), der Hauptvertreter Biofilm bildender Coagulase negativer Bakterien (Drago et al., 2017). *Staphylococcus epidermidis* wies einen Anteil von 47,4 % an der intraoperativen Punktion und von 39,3 % an der Gewebekultur auf. Langvatn et al. zeigten, dass *Staphylococcus epidermidis* mit 43 % den größten Anteil an periprothetischen CNS Hüftgelenkinfektionen ausmacht (Langvatn et al., 2015). *Staphylococcus capitis* ließ sich am zweithäufigsten detektieren mit Werten zwischen 9,8 % und 14,9 %. Die Streptokokken-Nachweise mit ihren Häufigkeiten zwischen 13 % und 15,7 % waren konform mit anderen Studien, in denen sie gewöhnlich einen Wert um die 10 % einnehmen (Zimmerli et al., 2004, Bodler, 2015, Del Pozo and Patel, 2009, Winkler et al., 2014). Die mPCR zeigte mit einem Prozentwert von 8,7 und vier positiv erhobenen Fällen die geringste Nachweiswahrscheinlichkeit. Diesbezüglich liegt die Erklärung einerseits in einer invaliden mPCR Kartusche, andererseits in fehlenden Primern für *Streptococcus oralis* und *Streptococcus mutans* (n = 2) begründet. *Streptococcus gordonii* wurde ausschließlich durch die Gewebeprobe isoliert.

Anaerobier stellen weitere Pathogene dar, die klassisch mit chronisch verlaufenden periprothetischen Infektionen assoziiert sind und ein langsames Wachstum aufweisen (Schafer et al., 2008). Insbesondere *Propionibacterium acnes* wird hier als Infektauslöser aufgeführt (Drago et al., 2017). Je nach Auswertungsmethode zeigen sich jedoch gravierende Unterschiede in den Häufigkeiten der detektierten Bakterien. Während die mPCR 13 % Anaerobier aufzeigen konnte, gelang der kulturelle Nachweis aus der Synovialflüssigkeit in nur 5,2 % bis 6,4 % sowie in 8,2 % der Gewebeexzidate. Besonders *Propionibacterium acnes* ließ sich durch die mPCR vielfach detektieren (8,7 %). Allerdings muss beachtet werden, dass ein entsprechender Nachweis in einem Fall der mPCR Analyse

erfolgte, in dem ansonsten in allen mikrobiologischen Kulturen *Propionibacterium avidum* isoliert wurde. Bei klinisch relevanten Pathogenkonzentrationen beschreibt Curetis jedoch nicht nur für CNS und *Staphylococcus aureus* mögliche Kreuzreaktionen mit eng verwandten Stämmen oder anderen Mitgliedern des Unyvero® ITI Panels, sondern auch von *Propionibacterium acnes* mit anderen *Propioni* spp. (z. B. *Propionibacterium avidum*) bei einer Konzentration von  $\geq 10^7$  Pathogenen/ml (Curetis, 2017). Der Nachweis von *Fingoldia magna* gelang nur mit der mPCR und den intraoperativen Gewebeproben. Lausmann et al. zeigten 2017 eine Übereinstimmung im Kollektiv chronischer Infektionen in 73,1 % zwischen der mikrobiologischen Kultur und mPCR, generierte hierbei jedoch ausschließlich Ergebnisse aus Synovialflüssigkeit. In 3,8 % zeigten sich komplett differente Pathogene in den jeweiligen Untersuchungsmethoden (Lausmann et al., 2017). Morgenstern et al. konnten über die Synovialflüssigkeit und mPCR eine Übereinstimmung in 82 % der Fälle nachweisen (Morgenstern et al., 2018), während Malandain 58,1 % detektierte (Malandain et al., 2018). In der aktuellen Studie erfolgte der Vergleich von Synovialflüssigkeit mittels mPCR und intraoperativ gewonnenen Gewebebiopsien. Dies erschwert einerseits die Vergleichbarkeit der Kollektive, da das zur Verfügung stehende Probenmaterial Unterschiede aufweist (Synovialflüssigkeit vs. Gewebebiopsie), die insbesondere bei chronischen Infekten mit ausschließlich Biofilm bildenden Bakterien von besonderer Bedeutung erscheinen, andererseits sollte explizit der Vergleich zum Gold-Standard der Infektdiagnostik erfolgen. Generell ließ sich zwischen der molekulardiagnostischen und gewebebasierten mikrobiologischen Auswertung in 79,4 % eine Übereinstimmung erreichen. Im aseptischen Kollektiv konnte ein Matching von 94 % erhoben werden, in der septischen Gruppe B wurden Werte von 63,8 % detektiert, während Malandain et al. in einem Kollektiv mit ebenfalls mono- als auch polymikrobiellen Befunden lediglich eine Konkordanz von 39,8 % aufzeigen konnten (Malandain et al., 2018). Darüber hinaus zeigte die aktuelle Studie in 49 von 50 Fällen einen korrekt negativen Befund im aseptischen Patientenkollektiv.

Vergleichbare Werte konnten Borde et al. (Borde et al., 2015) in einer Untersuchung 2015 aufzeigen, die ebenfalls intraoperativ entnommene Gewebeproben mikrobiologisch aufarbeiten ließen und diese einer molekularen Auswertung (Multiplex-PCR Unyvero® i60 ITI) gegenüberstellten.

Die Spezifität ließ sich durch die Unyvero® mPCR ITI in 98 % der Fälle korrekt negativ detektieren. Lausmann et al. konnten in einer Studie mit 60 Patienten und der ersten

Generation der Unyvero® mPCR i60 ITI sogar eine Spezifität von 100 % zeigen (Lausmann et al., 2017). Diese guten Werte ließen sich in weiteren Studien validieren und sind u. a. durch einen integrierten Schwellenwert-Algorithmus zu erklären, der die Gefahr einer falsch positiven Detektion reduziert. Da bei der Analyseausgabe der Unyvero® Multiplex-PCR ein möglicher Pathogenbefund mit eventuell nur sehr schwacher Keimlast entsprechend vermerkt ist, kann das Ergebnis individuell, je nach Befundung der weiteren Untersuchungsmethoden bewertet werden. Gleiches ist bei der Interpretation mikrobiologischer Proben deutlich schwieriger. In drei Fällen der aseptischen Gruppe A wiesen die intraoperativ gewonnenen Proben Unterschiede zu den präoperativen Ergebnissen auf. In zwei Fällen wurde in den intraoperativ gewonnenen Gewebeexzidaten ein positiver Keimbefund (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*) in jeweils einer von mehreren Proben erhoben. Dies konnte durch die präoperativen als auch intraoperativen Punktate, die negative PCR, einen jeweils negativen LE-Test als auch die unauffälligen Alpha Defensin- und CRP-Werte nicht validiert werden. Lediglich die intraoperative Leukozytenzellzahl aus einem Gelenkpunktat zeigte sich mit 5207/ $\mu$ l suspekt und deutlich erhöht, während der Anteil der polymorphkernigen Granulozyten 64,2 % betrug. Die erhöhte Leukozytenzellzahl wurde im Sinne einer Metallose gewertet.

Von einer Verunreinigung der Probe muss auch beim falsch positiven Nachweis der mPCR ausgegangen werden. Nicht nur die gesamte weitere Diagnostik zeigte sich unauffällig für das Vorliegen eines Gelenkinfektes (CRP = 8 / WBC = 972 / PMN % = 30,3 % / Alpha Defensin = 0,1, kein weiterer intraoperativer Keimnachweis), sondern vielmehr erhärtete sich der Verdacht, da besagter Befund erst beim dritten Analyseversuch der Probe erfolgte. Aufgrund von zwei invaliden Panel-Systemen wurde der Test zuvor wiederholt, sodass eine Kontamination trotz größter Sorgfalt denkbar erscheint. Die invaliden Panel verdeutlichen, dass die Zuverlässigkeit des Systems weiter optimiert werden sollte. Das Unyvero® System kontrolliert über unterschiedliche Mechanismen die jeweilige Güte der Analyse und kann einzelne Analyte „invalide“ markieren, wenn die Kartusche beispielsweise bei fehlendem Nachweis des Kontrollgens oder fehlerhafter Arraydetektion nicht ordnungsgemäß verarbeitet werden konnte (Curetis, 2017). Durch diesen Kontrollmechanismus können einerseits fehlerhafte Analyte ausgeschlossen werden, jedoch auch wie beschrieben, Verunreinigungen bei Mehrfachtestungen erst möglich werden. Zehn weitere Fälle wurden aufgrund von Komplettausfällen der Kartuschensysteme bereits zuvor aus der Studie ausgeschlossen. Auch Prieto-Borja et al. (Prieto-Borja et al., 2017), Morgenstern et al.

(Morgenstern et al., 2018) und Malandain et al. (Malandain et al., 2018) beobachteten Ähnliches in ihren Untersuchungskollektiven.

Die drei als falsch positiv befundenen Patientenfälle wurden aufgrund einer gelockerten und/oder schmerzhaften Endoprothese einer operativen Revision unterzogen. Die jeweiligen Keimdetektionen hatten keinen Einfluss auf das weitere Therapieregime. Eine verlängerte Antibiotikagabe, wie es bei septischen Patienten üblich ist, wurde in keinem Fall durchgeführt. Alle im Verlauf erfolgten Nachuntersuchungen blieben unauffällig für ein Infektgeschehen.

Neben der richtigen Ausweisung der Spezifität muss die valide Detektion von Pathogen tragenden Infektpatienten im Vordergrund eines entsprechenden Tests stehen. In sieben Fällen (14,9 %) wies die mPCR einen falsch negativen Befund aus (*Streptococcus mutans* 1x (keine Primer vorhanden), *Streptococcus gordonii* 1x, *Streptococcus dysgalactiae* 1x (invalide), *Staphylococcus epidermidis* 3x, *Pseudomonas aeruginosa* 1x). Borde et al. zeigten in einer 2015 publizierten Studie, in der u. a. Gewebekulturen mit der Multiplex-PCR Unyvero® i60 ITI verglichen wurden, eine Gesamtgenauigkeit von 82 %. Von 28 untersuchten Fällen ließen sich 23 richtig detektieren. Allerdings wurden nur sieben prothetische Infektionen eingeschlossen, von denen wiederum lediglich drei positiv erkannt wurden. Die gute Gesamtgenauigkeit ergab sich vor allem über die korrekte Erkennung der aseptischen Fälle. Die Sensitivität belief sich auf 42,9 % (Borde et al., 2015). Auch Prieto-Borja et al. berichteten von einer deutlich eingeschränkten Sensitivität (60,5 %) und NPV (76,6 %) bei gleichzeitig hoher Spezifität (98 %) und PPV (95,8 %) (Prieto-Borja et al., 2017). Lausmann et al. zeigten mit der ersten Generation der Unyvero® i60 ITI mPCR im Kollektiv chronischer Infektpatienten einen falsch negativen Nachweis von 23,1 %. Im Kollektiv akuter und chronischer periprothetischer Infekte ließ sich die Sensitivität mittels mPCR auf 78,8 % steigern. Die Gesamtgenauigkeit bei SIRS-Patienten betrug sogar 87,5 % (Sensitivität 85,7 %; Spezifität 100 %; PPV 100 %) (Lausmann et al., 2017). Somit zeigt die zweite Generation der Unyvero® ITI mPCR Kartuschen im Vergleich zur ersten, trotz des ausschließlich chronischen Infektkollektivs und einer eingeschränkten Vergleichbarkeit bei unterschiedlichen Analyten (Synovialflüssigkeit vs. Gewebebiopsie), eine deutliche Steigerung der Sensitivität auf 85,1 %. Die Gesamtgenauigkeit belief sich sogar auf 91,8 %.

Bei allen Vorzügen der Multiplex-PCR muss jedoch kontinuierlich berücksichtigt werden, dass nur ein festes, über das Panel vordefiniertes Spektrum an Pathogenen abgebildet wird. Dieses inkludiert zwar die typischen krankheitsauslösenden Verursacher, kann aber auch zu falsch negativen Befunden führen, wie im vorliegenden Kollektiv in fünf Fällen beobachtet wurde. Hierbei erfolgte die mikrobiologische Keimdetektion von *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Propionibacterium avidum*, die nicht in das Panel der mPCR inkludiert waren. Somit sollte die Multiplex-PCR aktuell bei der Identifikation von spezifischer nicht-viraler Pathogen-DNA helfen, ihre Ergebnisse jedoch immer im Verbund mit anderen klinischen oder laborchemischen Methoden Anwendung finden. Auf die begleitende Anzucht der Mikroorganismen im Sinne einer Kultur kann derzeit noch nicht verzichtet werden. So schreibt der Hersteller Curetis „Es wird empfohlen, Proben, die mit der Unyvero® ITI Anwendung negativ auf Keime und Antibiotikaresistenzgene getestet wurden, mittels mikrobiologischer Kulturen nachzutesten. Insbesondere schließt ein negatives Ergebnis für Resistenzgene eine Antibiotikaresistenz nicht aus, da andere molekulare Mechanismen, die mit der Unyvero® ITI Anwendung nicht getestet werden, zu Resistenzen führen können. Positive Befunde schließen Koinfektionen mit viralen, weiteren bakteriellen Keimen oder Pilzen, die im Unyvero® ITI Panel nicht analysiert werden, nicht aus. Der nachgewiesene Keim muss nicht die Ursache der Erkrankung sein.“ (Curetis, 2017)

Das Ergebnis der Kartuschen-Auswertung sollte somit, trotz weiterer Verbesserung der zweiten zur ersten Kartuschengeneration, nicht alleine zur Diagnosefindung und zum Patientenmanagement herangezogen werden.

Insgesamt bietet die molekulare Diagnostik im Sinne der Multiplex-PCR jedoch deutliche Vorteile im Vergleich zum aktuellen Gold-Standard der mikrobiologischen Kultur. Valide Befunde trotz Antibiotikatherapie und ein deutlich verkürztes Intervall bis zum Keimnachweis lässt, trotz der aktuell noch verhältnismäßig teuren Diagnostik, ggf. Doppeldiagnostik (mPCR und Kultur), einen zukünftigen Mehrwert für das Patientenwohl sowie einen Vorteil aus gesundheitsökonomischer Sicht erkennen. Auch die einfache Anwendung des Systems stellt im Vergleich zu vielen weiteren Diagnostiktools einen Vorzug dar. In Verbindung mit weiteren diagnostischen Anwendungen wie der Sonikation, die bereits von der Swiss Orthopaedics und Swiss Society of infectious Diseases criteria (Bodler, 2015) als auch von der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) in die Diagnosekriterien der periprothetischen Infektion mit aufgenommen wurden, jedoch noch nicht Bestandteil der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) und der Infectious Diseases

Society of America (IDSA) Kriterien (Osmon et al., 2013) sind, könnte die Detektion von low-grade Infektionen in Zukunft sensitiver und spezifischer werden (Morgenstern et al., 2018). Mit einer Erweiterung des Keimspektrums sowie Verbesserung der Detektionsraten wird der Stellenwert der molekularen Analyse in der Infektdiagnostik zunehmen, jedoch wird sie die mikrobiologische Kultur kaum ersetzen, solange nicht alle Pathogene und Resistenzgene ins Panel inkludiert sind.

## 6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Durch die Neudefinition der periprothetischen Infektionen im Jahr 2018 (Parvizi et al., 2018) und der Empfehlung zur molekulardiagnostischen Aufarbeitung bei unklarer Keimlage ist die weitere Etablierung der mPCR in die Diagnosefindung der periimplantären Infektion gewiss. Die neue Generation der Multiplex-PCR konnte eine Verbesserung bei der Keimdetektion erzielen. Die Möglichkeit des zeitnahen Keimnachweises bietet die Option einer zeitsparenden, zielgerichteten antimikrobiellen Therapie. Vor allem im Rahmen einer akuten periprothetischen Infektion oder bei schwer zu kultivierenden Pathogenen (Bakterien/Pilz) bietet dieses diagnostische Tool deutliche Vorteile. Dennoch ist die Entwicklung des Systems, ebenso wenig wie die weitere Infektionsdiagnostik, abgeschlossen. Es bedarf weiterer Forschungsanstrengungen, um die Validität der bestehenden Systeme zu verbessern und neue vielversprechende Lösungen (z. B. NGS) zu entwickeln und zu etablieren. Folgestudien zur Analyse der Resistenzparameter und weitere Validierungen der mPCR an größeren Patientenkollektiven sind geplant.

## 7 Zusammenfassung

Die periprothetische Infektion ist eine der gefürchtetsten Komplikationen nach endoprothetischer Versorgung. Umso wichtiger ist eine valide und einheitliche Definition, um frühzeitig und erfolgreich intervenieren zu können. Parvizi et al. legten im Jahr 2018 mit ihrer Neufassung der Definitionskriterien die Grundvoraussetzung, um dieses ehrgeizige Ziel erreichen zu können. Insbesondere im vergangenen Jahrzehnt versuchte man durch intensive Forschung, die Diagnostik in ihrer Qualität zu optimieren, die Vielfalt der Testmethoden zu erweitern (Trampuz et al., 2007, Portillo et al., 2012, Achermann et al., 2010) sowie die molekulare Diagnostik mit ihren Vorzügen verstärkt einzubeziehen. Die Multiplex-PCR (mPCR) als Vertreterin der Molekulardiagnostik ist diesbezüglich eine noch junge Methode der Identifikation periprothetischer Infektionen, die jedoch vielversprechende Ansatzmöglichkeiten bietet. Die unterschiedlichen Herstellersysteme, in der aktuellen Studie wird die Multiplex-PCR von Curetis Unyvero® ITI thematisiert, gilt es zu validieren und im Zusammenhang und Vergleich mit weiteren diagnostischen Möglichkeiten zu betrachten.

Hierzu wurden 97 Patienten in die Studie inkludiert (50 aseptisch, 47 septisch). Die Keimdetektion erfolgte durch die Multiplex-PCR mit einer Sensitivität von 85,1 % und einer Spezifität von 98 %. Als einzige der untersuchten Analysemethoden gelang es der mPCR, unter einer Antibiotikatherapie einen positiven Pathogennachweis zu führen. In sieben Fällen fand sich ein falsch negativer Befund, in einem ein falsch positiver.

Auch wenn die Realisierung eines Diagnostikinstrumentes mit einem Pathogennachweis von 100 % weiter aussteht, ist die erreichte Gesamtgenauigkeit mit einem Wert von 91,8 % im Vergleich zu vielen anderen Nachweismethoden herausragend. Dies gilt insbesondere, da die aktuelle Validierung ausschließlich an chronischen Infektpatienten erhoben wurde und ein mikrobieller Nachweis in diesem Kontext signifikant erschwert ist.

Die standardisierte und rasche Keimdetektion der Multiplex-PCR innerhalb von fünf Stunden zeigt einen deutlichen Zeitgewinn im Vergleich zur prolongierten konventionellen mikrobiologischen Diagnostik (4,9 Tagen bzw. 117,6 Stunden). So sieht auch die Musculoskeletal Infection Society laut den Empfehlungen des zweiten International Consensus Meeting on periprosthetic joint infections im Sommer 2018 (Philadelphia) die Indikation zur molekularen Diagnostik bei der Notwendigkeit eines schnellstmöglichen

Keimnachweises, schwer kultivierbaren Pathogenen oder einer vorherigen Antibiotikatherapie (Abdel Karim et al., 2018). Insbesondere in Symbiose mit weiteren neueren Nachweismethoden wie der Sonikation und Next Generation Sequencing (NGS) ist davon auszugehen, dass die mPCR verstärkt Einzug in die Diagnostik periprothetischer Infektionen halten wird.

## 8 Summary

A periprosthetic infection is one of the most dreaded complications after an endoprosthetic treatment. A valid and consistent definition is thus all the more important as it allows for an early and successful intervention. With their new formulation of the definition criteria in 2018, Parvizi et al. established the foundation to achieve this ambitious goal. The past decade saw particularly intense research activities, aiming to optimize the quality of medical diagnostics, to enhance the diversity of testing methods (Trampuz et al., 2007, Portillo et al., 2012, Achermann et al., 2010), and to involve molecular diagnostics and their benefits to a greater degree. In this regard, the multiplex-PCR (mPCR) as a representative of molecular diagnostics is still a young technique to identify periprosthetic infections; however, it offers promising approaches. It is imperative to validate the systems of different manufacturers – this study deals with the mPCR of Curetis Unyvero® ITI – and to examine them in connection and in comparison with other diagnostic resources.

To this end, 97 patients were included in the study (50 aseptic, 47 septic). The multiplex PCR method was used for pathogen detection, showing a sensitivity of 85.1 % and a specificity of 98 %. Among the investigated analysis methods, the mPCR was the only one able to positively detect pathogens under an antibiotic therapy. In seven cases, the findings were false-negative, in one case they were false-positive.

Albeit a diagnostic instrument with a detection rate for pathogens of 100 % is still to be devised, the achieved overall accuracy of 91.8 % is outstanding when compared to numerous other detection techniques. This is even more true given that the current validation was performed exclusively on chronic infection patients and that a microbial detection would be significantly complicated in this context.

The multiplex PCR offers a standardized and quick pathogen detection method that only takes five hours, providing significant time savings in comparison with prolonged conventional microbiological diagnostics (4.9 days or 117.6 hours). According to the recommendations of the second International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infections, held in summer 2018 (Philadelphia), the Musculoskeletal Infection Society also sees an indication for molecular diagnostics if pathogens need to be detected as soon as possible, pathogens are hard to cultivate, or an antibiotic therapy was performed beforehand (Abdel Karim et al., 2018). Particularly in symbiosis with other newer detection techniques,

such as sonication and Next Generation Sequencing (NGS), mPCR is likely to feature more prominently in the diagnosis of periprosthetic infections.

## 9 Abkürzungsverzeichnis

- > größer
- < kleiner
  
- AAOS American Academy of Orthopaedic Surgeons
- Abb. Abbildung
- AE Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik
- Asept. aseptisch
  
- BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit
- bzw. beziehungsweise
  
- ca. circa
- CNS Coagulase negative Staphylokokken
- CRP C-reaktives Protein
  
- Diff. different
- DNA Desoxyribonukleinsäure
- d. h. das heißt
  
- etc. et cetera
- E. faecalis Enterococcus faecalis
- EDTA Ethylendiaminotetraacetat
  
- FDG-PET / CT Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie / Computertomographie
  
- g Gramm
- ggf. gegebenenfalls
  
- ICG International Consensus Group
- ICM International Consensus Meeting
- ICM-PJI International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection

- IDSA Infectious Diseases Society of America
- Inkl. inklusive
- IL-6 Interleukin 6
- ITI Implant and Tissue Infection
- i. v. intravenös
  
- KI Konfidenzintervall
  
- LE-Test Leukozyten-Esterase-Test
  
- $\mu$ l Mikroliter
- ml Milliliter
- mg Milligramm
- mPCR Multiplex-Polymerase-Kettenreaktion
- MSIS Musculoskeletal Infection Society
- MW Mittelwert
  
- n Anzahl
- NGS Next Generation Sequencing
- NW Nachweis
- NPV Negativer Vorhersagewert/Negativer prädiktiver Wert
  
- OA Overall Accuracy (Gesamtgenauigkeit)
- o. g. oben genannt
- OP Operation
  
- p probability of error (Signifikanz)
- Pat. Patient
- Pat.-Zahl Patientenzahl
- PCR polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
- PET-CT Positronenemissionstomographie
- PMN % prozentualen Anteil der polymorphkernigen Neutrophilen
- PMMA Polymethylmethacrylat (Knochenzement)

- p. o. per os
- PPI Periprothetische Infektion
- PPV Positiver Vorhersagewert/Positiver prädiktiver Wert
- Prop. Propionibacterium
  
- r Korrelationskoeffizient
  
- s. siehe
- sept. septisch
- SD Standard Deviation (Standardabweichung)
- S. epidermidis Staphylococcus epidermidis
- SEP Septische-Chirurgie
- SIRS systemic inflammatory response syndrome
- spp. species
- Staph. Staphylococcus, Staphylokokken
- Strep. Streptococcus, Streptokokken
  
- Tab. Tabelle
- THA Total Hip Arthroplasty
- TKA Total Knee Arthroplasty
- TOFEM Totaler Femurersatz
- TVT Tiefe Venenthrombose
  
- u. a. unter anderem
- U-ITI Unyvero<sup>®</sup>-Implant and Tissue Infection
  
- vs. versus
  
- WBC white blood cellular (Leukozytenzellzahl)
  
- z. B. zum Beispiel

## 10 Literaturverzeichnis

AALIREZAIE, A., ABOLGHASEMIAN, M., BUSATO, T., DENNIS, D., GHAZAVI, M., HOLST, D. C., KELLY, M., KISSIN, Y. D., KUIJPERS, M., LANGE, J., LICHSTEIN, P., MOOJEN, D. J., POOLMAN, R., SCHREURS, B. W., VELAZQUEZ MORENO, J. D. & VELTMAN, E. S. 2019a. Hip and Knee Section, Treatment, Two-Stage Exchange: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*, 34, S439-S443.

AALIREZAIE, A., ARUMUGAM, S. S., AUSTIN, M., BOZINOVSKI, Z., CICHOS, K. H., FILLINGHAM, Y., GHANEM, E., GREENKY, M., HUANG, W., JENNY, J. Y., LAZAROVSKI, P., LEE, G. C., MANRIQUE, J., MANZARY, M., OSHKUKOV, S., PATEL, N. K., REYES, F., SPANGHEHL, M., VAHEDI, H. & VOLOSHIN, V. 2019b. Hip and Knee Section, Prevention, Risk Mitigation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*, 34, S271-S278.

ABDEL KARIM, M., ANDRAWIS, J., BENGEOA, F., BRACHO, C., COMPAGNONI, R., CROSS, M., DANOFF, J., DELLA VALLE, C. J., FOGUET, P., FRAGUAS, T., GEHRKE, T., GOSWAMI, K., GUERRA, E., HA, Y. C., KLABER, I., KOMNOS, G., LACHIEWICZ, P., LAUSMANN, C., LEVINE, B., LEYTON-MANGE, A., MCARTHUR, B. A., MIHALIC, R., NEYT, J., NUNEZ, J., NUNZIATO, C., PARVIZI, J., PERKA, C., REISENER, M. J., ROCHA, C. H., SCHWEITZER, D., SHIVJI, F., SHOHAT, N., SIERRA, R. J., SULEIMAN, L., TAN, T. L., VASQUEZ, J., WARD, D., WOLF, M. & ZAHAR, A. 2018. Hip and Knee Section, Diagnosis, Algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*.

ABDEL, M., AKGUN, D., AKIN, G., AKINOLA, B., ALENCAR, P., AMANATULLAH, D. F., BABAZADEH, S., BORENS, O., VICENTE CABRAL, R. M., CICHOS, K. H., DEIRMENGIAN, C., DE STEIGER, R., GHANEM, E., RADTKE GONCALVES, J. R., GOODMAN, S., HAMLIN, B., HWANG, K., KLATT, B. A., LEE, G. C., MANRIQUE, J., MOON, A. S., OGEDEGBE, F., SALIB, C. G., TIAN, S. & WINKLER, T. 2018. Hip and Knee Section, Diagnosis, Pathogen Isolation, Culture: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*.

ABOLTINS, C. A., ANEMULLER, R., BELDEN, K., BRAUSE, B., CITAK, M., DEL POZO, J. L., FROMMELT, L., GEHRKE, T., HEWLETT, A., HIGUERA, C. A., HUGHES, H., KHEIR, M., KIM, K. I., KONAN, S., LAUSMANN, C., LING, D., MARCULESCU, C., MORATA, L., RAMIREZ, I., ROSSMANN, M., SILIBOVSKY, R., SORIANO, A., SUH, G. A., VOGELY, C., VOLPIN, A., YOMBI, J., ZAHAR, A. & ZIMMERLI, W. 2018. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*.

ACHERMANN, Y., EIGENMANN, K., LEDERGERBER, B., DERKSEN, L., RAFEINER, P., CLAUSS, M., NUESCH, R., ZELLWEGER, C., VOGT, M. & ZIMMERLI, W. 2013. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection*, 41, 431-7.

ACHERMANN, Y., VOGT, M., LEUNIG, M., WUST, J. & TRAMPUZ, A. 2010. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J Clin Microbiol*, 48, 1208-14.

AHMAD, S. S., BECKER, R., CHEN, A. F. & KOHL, S. 2016a. EKA survey: diagnosis of prosthetic knee joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 24, 3050-3055.

AHMAD, S. S., SHAKER, A., SAFFARINI, M., CHEN, A. F., HIRSCHMANN, M. T. & KOHL, S. 2016b. Accuracy of diagnostic tests for prosthetic joint infection: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 24, 3064-3074.

ALI, F., WILKINSON, J. M., COOPER, J. R., KERRY, R. M., HAMER, A. J., NORMAN, P. & STOCKLEY, I. 2006. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 21, 221-6.

ALIJANIPOUR, P., ADELI, B., HANSEN, E. N., CHEN, A. F. & PARVIZI, J. 2015. Intraoperative Purulence Is Not Reliable for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*, 30, 1403-6.

ALIJANIPOUR, P., BAKHSHI, H. & PARVIZI, J. 2013. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. *Clin Orthop Relat Res*, 471, 3186-95.

AMANATULLAH, D., DENNIS, D., OLTRA, E. G., MARCELINO GOMES, L. S., GOODMAN, S. B., HAMLIN, B., HANSEN, E., HASHEMI-NEJAD, A., KOMNOS, G., KOUTALOS, A., MALIZOS, K., MARTINEZ PASTOR, J. C., MCPHERSON, E., MEERMANS, G., MOONEY, J. A., MORTAZAVI, J., PARSA, A., PECORA, J. R., PEREIRA, G. A., MARTOS, M. S., SHOHAT, N., SHOPE, A. J. & ZULLO, S. S. 2018. Hip and Knee Section, Diagnosis, Definitions: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*.

AMERICAN-ACADEMY-OF-ORTHOPAEDIC-SURGEONS. 2004. *Recommendations for the use of intravenous antibiotic prophylaxis in primary total joint arthroplasty* [Online].  
aaos: aaos. Available:  
[https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/About/Opinion\\_Statements/advistmt/1027%20Recommendations%20for%20the%20Use%20of%20Intravenous%20Antibiotic%20Prophylaxis%20in%20Primary%20Total%20Joint%20Arthroplasty.pdf](https://www.aaos.org/uploadedFiles/PreProduction/About/Opinion_Statements/advistmt/1027%20Recommendations%20for%20the%20Use%20of%20Intravenous%20Antibiotic%20Prophylaxis%20in%20Primary%20Total%20Joint%20Arthroplasty.pdf)  
(Stand 12.10.2019 12:18 Uhr) [Accessed March 2014].

ANAGNOSTAKOS, K., MOSSER, P. 2013. Linezolid in the treatment of orthopaedic bone and joint infections - a systematic literature review. *OA Musculoskelet Med.*, 1.

ANEMULLER, R., BELDEN, K., BRAUSE, B., CITAK, M., DEL POZO, J. L., FROMMELT, L., GEHRKE, T., HEWLETT, A., HIGUERA, C. A., HUGHES, H., KHEIR, M., KIM, K. I., KONAN, S., LAUSMANN, C., MARCULESCU, C., MORATA, L., RAMIREZ, I., ROSSMANN, M., SILIBOVSKY, R., SORIANO, A., SUH, G. A., VOGELY, C., VOLPIN, A., YOMBI, J., ZAHAR, A. & ZIMMERLI, W. 2019. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*, 34, S463-S475.

AZZAM, K., MCHALE, K., AUSTIN, M., PURTILL, J. J. & PARVIZI, J. 2009. Outcome of a second two-stage reimplantation for periprosthetic knee infection. *Clin Orthop Relat Res*, 467, 1706-14.

BABIS, G. C., SAKELLARIOU, V. I., PANTOS, P. G., SASALOS, G. G. & STAVROPOULOS, N. A. 2015. Two-Stage Revision Protocol in Multidrug Resistant Periprosthetic Infection Following Total Hip Arthroplasty Using a Long Interval Between Stages. *J Arthroplasty*, 30, 1602-6.

BALATO, G., FRANCESCHINI, V., ASCIONE, T., LAMBERTI, A., D'AMATO, M., ENSINI, A. & BALDINI, A. 2017. High performance of alpha-defensin lateral flow assay (Synovasure) in the diagnosis of chronic knee prosthetic infections. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*

BARRACK, R. L. 1997. The value of preoperative knee aspiration: don't ask, don't tell. *Orthopedics*, 20, 862-4.

BASU, S., BOSE, C., OJHA, N., DAS, N., DAS, J., PAL, M. & KHURANA, S. 2015. Evolution of bacterial and fungal growth media. *Bioinformation*, 11, 182-4.

BAUER, T. W., BEDAIR, H., CREECH, J. D., DEIRMENGIAN, C., ERIKSSON, H., FILLINGHAM, Y., GRIGORYAN, G., HICKOK, N., KRENN, V., KRENN, V., LAZARINIS, S., LIDGREN, L., LONNER, J. H., ODUM, S., SHAH, J., SHAHI, A., SHOHAT, N., TARABICHI, M., A, W. D. & WONGWORAWAT, M. D. 2018. Hip and Knee Section, Diagnosis, Laboratory Tests: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*.

BELDEN, K., CAO, L., CHEN, J., DENG, T., FU, J., GUAN, H., JIA, C., KONG, X., KUO, F. C., LI, R., REPETTO, I., RICCIO, G. & TARABICHI, M. 2019. Hip and Knee Section, Fungal Periprosthetic Joint Infection, Diagnosis and Treatment: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*, 34, S387-S391.

BEMER, P., PLOUZEAU, C., TANDE, D., LEGER, J., GIRAUDEAU, B., VALENTIN, A. S., JOLIVET-GOUGEON, A., VINCENT, P., CORVEC, S., GIBAUD, S., JUVIN, M. E., HERY-ARNAUD, G., LEMARIE, C., KEMPF, M., BRET, L., QUENTIN, R., COFFRE, C., DE PINIEUX, G., BERNARD, L., BURUCOA, C. & CENTRE DE REFERENCE DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES DU GRAND OUEST STUDY, T. 2014. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: a prospective multicenter cross-sectional study. *J Clin Microbiol*, 52, 3583-9.

BERBARI, E., MABRY, T., TSARAS, G., SPANGHEHL, M., ERWIN, P. J., MURAD, M. H., STECKELBERG, J. & OSMON, D. 2010a. Inflammatory blood laboratory levels as

markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 92, 2102-9.

BERBARI, E. F., HANSEN, 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. *Clin Infect Dis*, 27, 1247-54.

BERBARI, E. F., MARCULESCU, C., SIA, I., LAHR, B. D., HANSEN, A. D., STECKELBERG, J. M., GULLERUD, R. & OSMON, D. R. 2007. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*, 45, 1113-9.

BERBARI, E. F., OSMON, D. R., CARR, A., HANSEN, A. D., BADDOUR, L. M., GREENE, D., KUPP, L. I., BAUGHAN, L. W., HARMSEN, W. S., MANDREKAR, J. N., THERNEAU, T. M., STECKELBERG, J. M., VIRK, A. & WILSON, W. R. 2010b. Dental procedures as risk factors for prosthetic hip or knee infection: a hospital-based prospective case-control study. *Clin Infect Dis*, 50, 8-16.

BERGKVIST, M., MUKKA, S. S., JOHANSSON, L., AHL, T. E., SAYED-NOOR, A. S., SKOLDENBERG, O. G. & EISLER, T. 2016. Debridement, antibiotics and implant retention in early periprosthetic joint infection. *Hip Int*, 26, 138-43.

BERTAZZONI MINELLI, E., BENINI, A., MAGNAN, B. & BARTOLOZZI, P. 2004. Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty. *J Antimicrob Chemother*, 53, 329-34.

BIALECKI, J., BUCSI, L., FERNANDO, N., FOGUET, P., GUO, S., HADDAD, F., HANSEN, E., JANVARI, K., JONES, S., KEOGH, P., MCHALE, S., MOLLOY, R., MONT, M. A., MORGAN-JONES, R., OHLMEIER, M., SALDANA, A., SODHI, N., TOMS, A., WALKER, R. & ZAHAR, A. 2019. Hip and Knee Section, Treatment, One Stage Exchange: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*, 34, S421-S426.

BICART-SEE, A., LOURTET, J., DELPIERRE, C., LIVIDEANU, C., POLLON, T., REMI, J., FELICE, M. P., GIORDANO, G. & BONNET, E. 2017. Preoperative joint

aspiration in the diagnosis of non-acute hip and knee prosthetic joint infections. *Med Mal Infect*, 47, 364-369.

BILGEN, O., ATICI, T., DURAK, K., KARAEMINOĞULLARI & BILGEN, M. S. 2001. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res*, 29, 7-12.

BINGHAM, J., CLARKE, H., SPANGHEHL, M., SCHWARTZ, A., BEAUCHAMP, C. & GOLDBERG, B. 2014. The alpha defensin-1 biomarker assay can be used to evaluate the potentially infected total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 472, 4006-9.

BJERKAN, G., WITSO, E., NOR, A., VISET, T., LOSETH, K., LYDERSEN, S., PERSEN, L. & BERGH, K. 2012. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. *J Med Microbiol*, 61, 572-81.

BODLER, P., BORENS, O., BROGER, I., CLAUSS, M., EICH, G., MAURER, T. 2015. Postoperative care of patients with joint replacement [Die Betreuung von Patienten nach Gelenkprothesenimplantation]. *Swiss Med Forum* ;15:515e20., 15, 515-520.

BONANZINGA, T., TANZI, G., IACONO, F., FERRARI, M. C. & MARCACCI, M. 2017a. Periprosthetic knee infection: two stage revision surgery. *Acta Biomed*, 88, 114-119.

BONANZINGA, T., ZAHAR, A., DUTSCH, M., LAUSMANN, C., KENDOFF, D. & GEHRKE, T. 2017b. How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. *Clin Orthop Relat Res*, 475, 408-415.

BORDE, J. P., HACKER, G. A., GUSCHL, S., SERR, A., DANNER, T., HUBNER, J., BURRACK-LANGE, S., LUDKE, G., HELWIG, P., HAUSCHILD, O. & KERN, W. V. 2015. Diagnosis of prosthetic joint infections using UMD-Universal Kit and the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI((R)) cartridge system: a pilot study. *Infection*, 43, 551-60.

BOUVET, C., TCHERNIN, D., SEIRAFI, M., STERN, R., LEW, D., HOFFMEYER, P. & UCKAY, I. 2011. No need to search for the source of haematogenous arthroplasty infections. *Swiss Med Wkly*, 141, w13306.

BOZIC, K. J., KURTZ, S., LAU, E., ONG, K., CHIU, V., VAIL, T. P., RUBASH, H. E. & BERRY, D. J. 2009. The epidemiology of bearing surface usage in total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am*, 91, 1614-20.

BOZIC, K. J., KURTZ, S. M., LAU, E., ONG, K., CHIU, V., VAIL, T. P., RUBASH, H. E. & BERRY, D. J. 2010. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res*, 468, 45-51.

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, 794-800.

BRATZLER, D. W., HOUCK, P. M. & SURGICAL INFECTION PREVENTION GUIDELINE WRITERS, W. 2005. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*, 189, 395-404.

BRIEN, W. W., SALVATI, E. A., KLEIN, R., BRAUSE, B. & STERN, S. 1993. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty. An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin. *Clin Orthop Relat Res*, 242-8.

BUCHHOLZ, H. W., ELSON, R. A., ENGELBRECHT, E., LODENKAMPER, H., ROTTGER, J. & SIEGEL, A. 1981. Management of deep infection of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 63-B, 342-53.

BULLER, L. T., SABRY, F. Y., EASTON, R. W., KLIKA, A. K. & BARSOU, W. K. 2012. The preoperative prediction of success following irrigation and debridement with polyethylene exchange for hip and knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*, 27, 857-64 e1-4.

BUNDESAUSSCHUSS, G. 2018. *Qualitätsreport des Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) 2017* [Online]. Available: [https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/IQTIG\\_Qualitaetsreport-2017\\_2018\\_09\\_21.pdf](https://iqtig.org/downloads/berichte/2017/IQTIG_Qualitaetsreport-2017_2018_09_21.pdf) (Stand vom 15.03.2019 um 17:42 Uhr) [Accessed August 2018].

BURASTERO, G., BASSO, M., CARREGA, G., CAVAGNARO, L., CHIARLONE, F., SALOMONE, C., PAPA, G. & FELLI, L. 2017. Acetabular spacers in 2-stage hip revision: is it worth it? A single-centre retrospective study. *Hip Int*, 27, 187-192.

CASTELLANI, L., DANEMAN, N., MUBAREKA, S. & JENKINSON, R. 2017. Factors Associated with Choice and Success of One- Versus Two-Stage Revision Arthroplasty for Infected Hip and Knee Prostheses. *HSS J*, 13, 224-231.

CASTELLI, C. C., GOTTI, V. & FERRARI, R. 2014. Two-stage treatment of infected total knee arthroplasty: two to thirteen year experience using an articulating preformed spacer. *Int Orthop*, 38, 405-12.

CAZANAVE, C., GREENWOOD-QUAINTANCE, K. E., HANSEN, A. D., KARAU, M. J., SCHMIDT, S. M., GOMEZ URENA, E. O., MANDREKAR, J. N., OSMON, D. R., LOUGH, L. E., PRITT, B. S., STECKELBERG, J. M. & PATEL, R. 2013. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*, 51, 2280-7.

CHOI, H. R., KWON, Y. M., FREIBERG, A. A., NELSON, S. B. & MALCHAU, H. 2013. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty*, 28, 899-903.

CIERNY, G., 3RD & DIPASQUALE, D. 2002. Periprosthetic total joint infections: staging, treatment, and outcomes. *Clin Orthop Relat Res*, 23-8.

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, 594-600.

CITAK, M., ARGENSON, J. N., MASRI, B., KENDOFF, D., SPRINGER, B., ALT, V., BALDINI, A., CUI, Q., DEIRMENGIAN, G. K., DEL SEL, H., HARRER, M. F., ISRAELITE, C., JAHODA, D., JUTTE, P. C., LEVICOFF, E., MEANI, E., MOTTA, F., PENA, O. R., RANAWAT, A. S., SAFIR, O., SQUIRE, M. W., TAUNTON, M. J., VOGELY, C. & WELLMAN, S. S. 2014. Spacers. *J Orthop Res*, 32 Suppl 1, S120-9.

CITAK, M., MASRI, B. A., SPRINGER, B., ARGENSON, J. N. & KENDOFF, D. O. 2015. Are Preformed Articulating Spacers Superior To Surgeon-Made Articulating Spacers in the Treatment Of PJI in THA? A Literature Review. *Open Orthop J*, 9, 255-61.

CORONA, P., GIL, E., GUERRA, E., SOLDADO, F., AMAT, C., FLORES, X. & PIGRAU, C. 2012. Percutaneous interface biopsy in dry-aspiration cases of chronic periprosthetic joint infections: a technique for preoperative isolation of the infecting organism. *Int Orthop*, 36, 1281-6.

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, 923-34.

COSTERTON, J. W., POST, J. C., EHRLICH, G. D., HU, F. Z., KREFT, R., NISTICO, L., KATHJU, S., STOODLEY, P., HALL-STOODLEY, L., MAALE, G., JAMES, G., SOTEREANOS, N. & DEMEO, P. 2011. New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 61, 133-40.

CURETIS. 2017. *UNYVERO - ITI IMPLANT & TISSUE INFECTION APPLICATION MANUAL* [Online]. Available: [https://curetis.com/wp-content/uploads/00207\\_ITI\\_ApplicationManual\\_Rev4\\_EN\\_19052017-1.pdf](https://curetis.com/wp-content/uploads/00207_ITI_ApplicationManual_Rev4_EN_19052017-1.pdf) (Stand: 25.03.2019 18:52 Uhr) [Accessed May 2017].

CURETIS. 2019. *ITI Panel* [Online]. Available: <https://curetis.com/products/applications/#iti> (Stand 28.03.2019 17:00 Uhr) [Accessed 2017].

DE BEAUBIEN, B., BELDEN, K., BELL, K., BOYLE, K. K., CORDERO-AMPUERO, J., DELLA VALLE, C. J., EIJER, H., FERRY, C., JANZ, V., KESSLER, B., KRATKY, A., LACHIEWICZ, A., MARTIN, K. E., MURILLO, O., NIJHOF, M., NODZO, S. R., PETRIE, M. J., STOCKLEY, I. & SULEIMAN, L. I. 2019. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*, 34, S477-S482.

DE MAN, F. H., SENDI, P., ZIMMERLI, W., MAURER, T. B., OCHSNER, P. E. & ILCHMANN, T. 2011. Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm. *Acta Orthop*, 82, 27-34.

DE VRIES, L., VAN DER WEEGEN, W., NEVE, W. C., DAS, H., RIDWAN, B. U. & STEENS, J. 2016. The Effectiveness of Debridement, Antibiotics and Irrigation for Periprosthetic Joint Infections after Primary Hip and Knee Arthroplasty. A 15 Years Retrospective Study in Two Community Hospitals in the Netherlands. *J Bone Jt Infect*, 1, 20-24.

DEIRMENGIAN, C., KARDOS, K., KILMARTIN, P., CAMERON, A., SCHILLER, K. & PARVIZI, J. 2014. Combined measurement of synovial fluid alpha-Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*, 96, 1439-45.

DEIRMENGIAN, C., KARDOS, K., KILMARTIN, P., GULATI, S., CITRANO, P. & BOOTH, R. E., JR. 2015. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms. *Clin Orthop Relat Res*, 473, 2229-35.

DEL ARCO, A. & BERTRAND, M. L. 2013. The diagnosis of periprosthetic infection. *Open Orthop J*, 7, 178-83.

DEL POZO, J. L. & PATEL, R. 2009. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*, 361, 787-94.

DELLA VALLE, C., PARVIZI, J., BAUER, T. W., DICESARE, P. E., EVANS, R. P., SEGRETI, J., SPANGHEHL, M., WATTERS, W. C., 3RD, KEITH, M., TURKELSON, C. M., WIES, J. L., SLUKA, P., HITCHCOCK, K. & AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC, S. 2010. Diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*, 18, 760-70.

DELLA VALLE, C., PARVIZI, J., BAUER, T. W., DICESARE, P. E., EVANS, R. P., SEGRETI, J., SPANGHEHL, M., WATTERS, W. C., 3RD, KEITH, M., TURKELSON, C. M., WIES, J. L., SLUKA, P., HITCHCOCK, K. & AMERICAN ACADEMY OF ORTHOPAEDIC, S. 2011. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice

guideline on: the diagnosis of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Bone Joint Surg Am*, 93, 1355-7.

DELLA VALLE, C. J., SPORER, S. M., JACOBS, J. J., BERGER, R. A., ROSENBERG, A. G. & PAPROSKY, W. G. 2007. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 22, 90-3.

DEMPSEY, K. E., RIGGIO, M. P., LENNON, A., HANNAH, V. E., RAMAGE, G., ALLAN, D. & BAGG, J. 2007. Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture. *Arthritis Res Ther*, 9, R46.

DINNEEN, A., GUYOT, A., CLEMENTS, J. & BRADLEY, N. 2013. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J*, 95-B, 554-7.

DRAGO, L., DE VECCHI, E., BORTOLIN, M., ZAGRA, L., ROMANO, C. L. & CAPPELLETTI, L. 2017. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. *J Arthroplasty*, 32, 2496-2500.

DUFF, G. P., LACHIEWICZ, P. F. & KELLEY, S. S. 1996. Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 132-9.

FASCHINGBAUER, M., REICHEL, H., BIEGER, R. & KAPPE, T. 2015. Mechanical complications with one hundred and thirty eight (antibiotic-laden) cement spacers in the treatment of periprosthetic infection after total hip arthroplasty. *Int Orthop*, 39, 989-94.

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, 592.

FIGA, R., MUNETON, D., GOMEZ, L., MATAMALA, A., LUNG, M., CUCHI, E. & CORONA, P. S. 2017. Periprosthetic joint infection by *Propionibacterium acnes*: Clinical differences between monomicrobial versus polymicrobial infection. *Anaerobe*, 44, 143-149.

FIHMAN, V., HANNOUCHE, D., BOUSSON, V., BARDIN, T., LIOTE, F., RASKINE, L., RIAHI, J., SANSON-LE PORS, M. J. & BERCOT, B. 2007. Improved diagnosis specificity in bone and joint infections using molecular techniques. *J Infect*, 55, 510-7.

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, 956-64.

FINK, B., SCHAFER, P. & FROMMELT, L. 2012. [Logistic requirements and biopsy of periprosthetic infections: what should be taken into consideration?]. *Orthopade*, 41, 15-9.

FRANGIAMORE, S. J., GAJEWSKI, N. D., SALEH, A., FARIAS-KOVAC, M., BARSOUM, W. K. & HIGUERA, C. A. 2016. alpha-Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test? *J Arthroplasty*, 31, 456-60.

FROMMELT, L. 2008. [Aspiration of joint fluid for detection of the pathogen in periprosthetic infection]. *Orthopade*, 37, 1027-34; quiz 1035-6.

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, 36-41.

GALLO, J., JURANOVA, J., SVOBODA, M. & ZAPLETALOVA, J. 2017. Excellent AUC for joint fluid cytology in the detection/exclusion of hip and knee prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 161, 310-319.

GALLO, J., KOLAR, M., DENDIS, M., LOVECKOVA, Y., SAUER, P., ZAPLETALOVA, J. & KOUKALOVA, D. 2008. Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol*, 31, 97-104.

GANZ, T., SELSTED, M. E., SZKLAREK, D., HARWIG, S. S., DAHER, K., BAINTON, D. F. & LEHRER, R. I. 1985. Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils. *J Clin Invest*, 76, 1427-35.

GARVIN, K. L. & HANSEN, A. D. 1995. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J Bone Joint Surg Am*, 77, 1576-88.

GEHRKE, T., LAUSMANN, C., CITAK, M., BONANZINGA, T., FROMMELT, L. & ZAHAR, A. 2018. The Accuracy of the Alpha Defensin Lateral Flow Device for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Comparison with a Gold Standard. *J Bone Joint Surg Am*, 100, 42-48.

GEHRKE, T., ZAHAR, A. & KENDOFF, D. 2013. One-stage exchange: it all began here. *Bone Joint J*, 95-B, 77-83.

GHANEM, E., PARVIZI, J., BURNETT, R. S., SHARKEY, P. F., KESHAVARZI, N., AGGARWAL, A. & BARRACK, R. L. 2008. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 90, 1637-43.

GHERINI, S., VAUGHN, B. K., LOMBARDI, A. V., JR. & MALLORY, T. H. 1993. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 188-95.

GHOSH, S., CHARITY, R. M., HAIDAR, S. G. & SINGH, B. K. 2006. Pyrexia following total knee replacement. *Knee*, 13, 324-7.

GLITHERO, P. R., GRIGORIS, P., HARDING, L. K., HESSLEWOOD, S. R. & MCMINN, D. J. 1993. White cell scans and infected joint replacements. Failure to detect chronic infection. *J Bone Joint Surg Br*, 75, 371-4.

GOLLWITZER, H., DIEHL, P., GERDESMAYER, L. & MITTELMEIER, W. 2006. [Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations]. *Orthopade*, 35, 904, 906-8, 910-6.

GOMEZ, E., CAZANAVE, C., CUNNINGHAM, S. A., GREENWOOD-QUAINTANCE, K. E., STECKELBERG, J. M., UHL, J. R., HANSEN, A. D., KARAU, M. J., SCHMIDT, S. M., OSMON, D. R., BERBARI, E. F., MANDREKAR, J. & PATEL, R. 2012. Prosthetic

joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *J Clin Microbiol*, 50, 3501-8.

GRISTINA, A. G. 1994. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop Relat Res*, 106-18.

GUENTHER, D., KOKENGE, T., JACOBS, O., OMAR, M., KRETTEK, C., GEHRKE, T., KENDOFF, D. & HAASPER, C. 2014. Excluding infections in arthroplasty using leucocyte esterase test. *Int Orthop*, 38, 2385-90.

GUNDTOFT, P. H., PEDERSEN, A. B., VARNUM, C. & OVERGAARD, S. 2017. Increased Mortality After Prosthetic Joint Infection in Primary THA. *Clin Orthop Relat Res*, 475, 2623-2631.

HAASPER, C., BUTTARO, M., HOZACK, W., ABOLTINS, C. A., BORENS, O., CALLAGHAN, J. J., DE CARVALHO, P. I., CHANG, Y., CORONA, P., DA RIN, F., ESPOSITO, S., FEHRING, T. K., SANCHEZ, X. F., LEE, G. C., MARTINEZ-PASTOR, J. C., MORTAZAVI, S. M., NOISEUX, N. O., PENG, K. T., SCHUTTE, H. D., SCHWEITZER, D., TREBSE, R., TSIRIDIS, E. & WHITESIDE, L. 2014. Irrigation and debridement. *J Arthroplasty*, 29, 100-3.

HADDAD, F. S., MUIRHEAD-ALLWOOD, S. K., MANKTELOW, A. R. & BACARESE-HAMILTON, I. 2000. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br*, 82, 689-94.

HALEEM, A. A., BERRY, D. J. & HANSEN, A. D. 2004. Mid-term to long-term followup of two-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 35-9.

HARRASSER, N. & HARNOSS, T. 2012. [Prevention of periprosthetic joint infections]. *Wien Med Wochenschr*, 162, 115-20.

HARTLEY, J. C. & HARRIS, K. A. 2014. Molecular techniques for diagnosing prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*, 69 Suppl 1, i21-4.

HERNANDEZ, N. M., TAUNTON, M. J., PERRY, K. I., MARA, K. C., HANSEN, A. D. & ABDEL, M. P. 2017. The analysis of synovial fluid in total knee arthroplasties with flexion instability. *Bone Joint J*, 99-B, 1477-1481.

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, 617-22.

HOLINKA, J. & WINDHAGER, R. 2016. [Management of prosthetic joint infections]. *Orthopade*, 45, 359-73; quiz 374.

HUANG, R., HU, C. C., ADELI, B., MORTAZAVI, J. & PARVIZI, J. 2012. Culture-negative periprosthetic joint infection does not preclude infection control. *Clin Orthop Relat Res*, 470, 2717-23.

HUNZIKER, S., HUGLE, T., SCHUCHARDT, K., GROESCHL, I., SCHUETZ, P., MUELLER, B., DICK, W., ERIKSSON, U. & TRAMPUZ, A. 2010. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 92, 138-48.

IBRAHIM, M. S., TWAJJ, H. & HADDAD, F. S. 2018. Two-stage revision for the culture-negative infected total hip arthroplasty : A comparative study. *Bone Joint J*, 100-B, 3-8.

INSALL, J. N. 1982. Infection in total knee arthroplasty. *Instr Course Lect*, 31, 42-8.

JACOBS, J. J., COOPER, H. J., URBAN, R. M., WIXSON, R. L. & DELLA VALLE, C. J. 2014. What do we know about taper corrosion in total hip arthroplasty? *J Arthroplasty*, 29, 668-9.

JANZ, V., WASSILEW, G. I., HASART, O., TOHTZ, S. & PERKA, C. 2013. Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *J Orthop Res*, 31, 2021-4.

JANZ, V., WASSILEW, G. I., KRIBUS, M., TRAMPUZ, A. & PERKA, C. 2015. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. *Arch Orthop Trauma Surg*, 135, 1453-7.

JOHNSON, J. A., CHRISTIE, M. J., SANDLER, M. P., PARKS, P. F., JR., HOMRA, L. & KAYE, J. J. 1988. Detection of occult infection following total joint arthroplasty using sequential technetium-99m HDP bone scintigraphy and indium-111 WBC imaging. *J Nucl Med*, 29, 1347-53.

KANAFANI, Z. A., SEXTON, D. J., PIEN, B. C., VARKEY, J., BASMANIA, C. & KAYE, K. S. 2009. Postoperative joint infections due to Propionibacterium species: a case-control study. *Clin Infect Dis*, 49, 1083-5.

KANWAR, S., AL-MANSOORI, A. A., CHAND, M. R., VILLA, J. M., SUAREZ, J. C. & PATEL, P. D. 2018. What Is the Optimal Criteria to Use for Detecting Periprosthetic Joint Infections Before Total Joint Arthroplasty? *J Arthroplasty*, 33, S201-S204.

KASPAREK, M. F., KASPAREK, M., BOETTNER, F., FASCHINGBAUER, M., HAHNE, J. & DOMINKUS, M. 2016. Intraoperative Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Using a Novel Alpha-Defensin Lateral Flow Assay. *J Arthroplasty*, 31, 2871-2874.

KHEIR, M. M., ACKERMAN, C. T., TAN, T. L., BENAZZO, A., TISCHLER, E. H. & PARVIZI, J. 2017. Leukocyte Esterase Strip Test Can Predict Subsequent Failure Following Reimplantation in Patients With Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*, 32, 1976-1979.

KIM, Y. H., KULKARNI, S. S., PARK, J. W., KIM, J. S., OH, H. K. & RASTOGI, D. 2015. Comparison of infection control rates and clinical outcomes in culture-positive and culture-negative infected total-knee arthroplasty. *J Orthop*, 12, S37-43.

KOBAYASHI, N., PROCOP, G. W., KREBS, V., KOBAYASHI, H. & BAUER, T. W. 2008. Molecular identification of bacteria from aseptically loose implants. *Clin Orthop Relat Res*, 466, 1716-25.

KONIGSBERG, B. S., DELLA VALLE, C. J., TING, N. T., QIU, F. & SPORER, S. M. 2014. Acute hematogenous infection following total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 29, 469-72.

KORDELLE, J., FROMMELT, L., KLUBER, D. & SEEMANN, K. 2000. [Results of one-stage endoprosthesis revision in periprosthetic infection cause by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 138, 240-4.

KORDELLE, J., KLETT, R., STAHL, U., HOSSAIN, H., SCHLEICHER, I. & HAAS, H. 2004. [Infection diagnosis after knee-TEP-implantation]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 142, 337-43.

KRIEGSMANN, J., ARENS, N., ALTMANN, C., KRIEGSMANN, M., CASADONTE, R. & OTTO, M. 2014. [Molecular pathological diagnostics of infections in orthopedic pathology]. *Pathologe*, 35 Suppl 2, 225-31.

KUBISTA, B., HARTZLER, R. U., WOOD, C. M., OSMON, D. R., HANSEN, A. D. & LEWALLEN, D. G. 2012. Reinfection after two-stage revision for periprosthetic infection of total knee arthroplasty. *Int Orthop*, 36, 65-71.

KURTZ, S., ONG, K., LAU, E., MOWAT, F. & HALPERN, M. 2007a. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*, 89, 780-5.

KURTZ, S. M., LAU, E., WATSON, H., SCHMIER, J. K. & PARVIZI, J. 2012. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*, 27, 61-5 e1.

KURTZ, S. M., ONG, K. L., SCHMIER, J., MOWAT, F., SALEH, K., DYBVIK, E., KARRHOLM, J., GARELLICK, G., HAVELIN, L. I., FURNES, O., MALCHAU, H. & LAU, E. 2007b. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 89 Suppl 3, 144-51.

KUSUMA, S. K., WARD, J., JACOFISKY, M., SPORER, S. M. & DELLA VALLE, C. J. 2011. What is the role of serological testing between stages of two-stage reconstruction of the infected prosthetic knee? *Clin Orthop Relat Res*, 469, 1002-8.

LAFFER, R. R., GRABER, P., OCHSNER, P. E. & ZIMMERLI, W. 2006. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect*, 12, 433-9.

LANGVATN, H., LUTRO, O., DALE, H., SCHRAMA, J. C., HALLAN, G., ESPEHAUG, B., SJURSEN, H. & ENGESAETER, L. B. 2015. Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register. *Open Orthop J*, 9, 445-9.

LARSSON, S., THELANDER, U. & FRIBERG, S. 1992. C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin Orthop Relat Res*, 237-42.

LAUSMANN, C., CITAK, M., HESSLING, U., WOLFF, M., GEHRKE, T., SUERO, E. M. & ZAHAR, A. 2018. Preliminary results of a novel spacer technique in the management of septic revision hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg*, 138, 1617-1622.

LAUSMANN, C., ZAHAR, A., CITAK, M., BRANES, J., SCHMIDL, S., FROMMELT, L., GEHRKE, T. & GEBAUER, M. 2017. Are There Benefits In Early Diagnosis Of Prosthetic Joint Infection With Multiplex Polymerase Chain Reaction? *J Bone Jt Infect*, 2, 175-183.

LEE, S. C., JUNG, K. A., YOON, J. Y., NAM, C. H., HWANG, S. H. & PARK, I. S. 2010. Analysis of synovial fluid in culture-negative samples of suspicious periprosthetic infections. *Orthopedics*, 33, 725.

LEE, Y. S., KOO, K. H., KIM, H. J., TIAN, S., KIM, T. Y., MALTENFORT, M. G. & CHEN, A. F. 2017. Synovial Fluid Biomarkers for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 99, 2077-2084.

LEE, Y. S., LEE, Y. K., HAN, S. B., NAM, C. H., PARVIZI, J. & KOO, K. H. 2018. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg Res*, 13, 36.

LEVITSKY, K. A., HOZACK, W. J., BALDERSTON, R. A., ROTHMAN, R. H., GLUCKMAN, S. J., MASLACK, M. M. & BOOTH, R. E., JR. 1991. Evaluation of the

painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration. *J Arthroplasty*, 6, 237-44.

LI, B., CHEN, F., LIU, Y. & XU, G. 2017a. Synovial Fluid alpha-Defensin as a Biomarker for Peri-Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*, 18, 702-710.

LI, H., NI, M., LI, X., ZHANG, Q., LI, X. & CHEN, J. 2017b. Two-stage revisions for culture-negative infected total knee arthroplasties: A five-year outcome in comparison with one-stage and two-stage revisions for culture-positive cases. *J Orthop Sci*, 22, 306-312.

LI, X., LI, R., NI, M., CHAI, W., HAO, L., ZHOU, Y. & CHEN, J. 2018. Leukocyte Esterase Strip Test: A Rapid and Reliable Method for the Diagnosis of Infections in Arthroplasty. *Orthopedics*, 41, e189-e193.

LOPEZ, D., LEACH, I., MOORE, E. & NORRISH, A. R. 2017. Management of the Infected Total Hip Arthroplasty. *Indian J Orthop*, 51, 397-404.

LORA-TAMAYO, J., MURILLO, O., IRIBARREN, J. A., SORIANO, A., SANCHEZ-SOMOLINOS, M., BARAIA-ETXABURU, J. M., RICO, A., PALOMINO, J., RODRIGUEZ-PARDO, D., HORCAJADA, J. P., BENITO, N., BAHAMONDE, A., GRANADOS, A., DEL TORO, M. D., COBO, J., RIERA, M., RAMOS, A., JOVER-SAENZ, A., ARIZA, J. & INFECTION, R. G. F. T. S. O. P. 2013. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*, 56, 182-94.

LORA-TAMAYO, J., SENNEVILLE, E., RIBERA, A., BERNARD, L., DUPON, M., ZELLER, V., LI, H. K., ARVIEUX, C., CLAUSS, M., UCKAY, I., VIGANTE, D., FERRY, T., IRIBARREN, J. A., PEEL, T. N., SENDI, P., MIKSIC, N. G., RODRIGUEZ-PARDO, D., DEL TORO, M. D., FERNANDEZ-SAMPEDRO, M., DAPUNT, U., HUOTARI, K., DAVIS, J. S., PALOMINO, J., NEUT, D., CLARK, B. M., GOTTLIEB, T., TREBSE, R., SORIANO, A., BAHAMONDE, A., GUIO, L., RICO, A., SALLES, M. J. C., PAIS, M. J. G., BENITO, N., RIERA, M., GOMEZ, L., ABOLTINS, C. A., ESTEBAN, J., HORCAJADA, J. P., O'CONNELL, K., FERRARI, M., SKALICZKI, G., JUAN, R. S., COBO, J., SANCHEZ-SOMOLINOS, M., RAMOS, A., GIANNITSIOTI, E., JOVER-

SAENZ, A., BARAIA-ETXABURU, J. M., BARBERO, J. M., CHOONG, P. F. M., ASSERAY, N., ANSART, S., MOAL, G. L., ZIMMERLI, W., ARIZA, J. & GROUP OF INVESTIGATORS FOR STREPTOCOCCAL PROSTHETIC JOINT, I. 2017. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin Infect Dis*, 64, 1742-1752.

MALANDAIN, D., BEMER, P., LEROY, A. G., LEGER, J., PLOUZEAU, C., VALENTIN, A. S., JOLIVET-GOUGEON, A., TANDE, D., HERY-ARNAUD, G., LEMARIE, C., KEMPF, M., BRET, L., BURUCOA, C., CORVEC, S. & CENTRE DE REFERENCE DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES DU GRAND OUEST STUDY, T. 2018. Assessment of the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI((R)) cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect*, 24, 83 e1-83 e6.

MALEKZADEH, D., OSMON, D. R., LAHR, B. D., HANSEN, A. D. & BERBARI, E. F. 2010. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 468, 2039-45.

MARIN, M., GARCIA-LECHUZ, J. M., ALONSO, P., VILLANUEVA, M., ALCALA, L., GIMENO, M., CERCENADO, E., SANCHEZ-SOMOLINOS, M., RADICE, C. & BOUZA, E. 2012. Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*, 50, 583-9.

MASON, J. B., FEHRING, T. K., ODUM, S. M., GRIFFIN, W. L. & NUSSMAN, D. S. 2003. The value of white blood cell counts before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*, 18, 1038-43.

MAURER, T. B. & OCHSNER, P. E. 2006. [Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland]. *Orthopade*, 35, 917-8, 920-8.

MARTHUR, B. A., ABDEL, M. P., TAUNTON, M. J., OSMON, D. R. & HANSEN, A. D. 2015. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J*, 97-B, 939-44.

MCPHERSON, E. J., TONTZ, W., JR., PATZAKIS, M., WOODSOME, C., HOLTOM, P., NORRIS, L. & SHUFELT, C. 1999. Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 28, 161-5.

MCPHERSON, E. J., WOODSON, C., HOLTOM, P., ROIDIS, N., SHUFELT, C. & PATZAKIS, M. 2002. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res*, 8-15.

MILLION, M., BELLEVEGUE, L., LABUSSIÈRE, A. S., DEKEL, M., FERRY, T., DEROCHE, P., SOCOLOVSCHI, C., CAMMILLERI, S. & RAOULT, D. 2014. Culture-negative prosthetic joint arthritis related to *Coxiella burnetii*. *Am J Med*, 127, 786 e7-786 e10.

MORAN, E., BYREN, I. & ATKINS, B. L. 2010. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*, 65 Suppl 3, iii45-54.

MORATA, L., SENNEVILLE, E., BERNARD, L., NGUYEN, S., BUZELE, R., DRUON, J., TORNERO, E., MENSA, J. & SORIANO, A. 2014. A Retrospective Review of the Clinical Experience of Linezolid with or Without Rifampicin in Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Implant Retention. *Infect Dis Ther*, 3, 235-43.

MORGENSTERN, C., CABRIC, S., PERKA, C., TRAMPUZ, A. & RENZ, N. 2018. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 90, 115-119.

MORREY, B. F., WESTHOLM, F., SCHOIFET, S., RAND, J. A. & BRYAN, R. S. 1989. Long-term results of various treatment options for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 120-8.

MORTAZAVI, S. M., VEGARI, D., HO, A., ZMISTOWSKI, B. & PARVIZI, J. 2011. Two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: predictors of failure. *Clin Orthop Relat Res*, 469, 3049-54.

MULLER, M., MORAWIETZ, L., HASART, O., STRUBE, P., PERKA, C. & TOHTZ, S. 2008. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of

the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*, 3, 31.

MUTSCHLER, W., FROMMELT, L., ANAGNOSTAKOS, K., TRAMPUZ, A., FINK, B., PERKA, C. 2010. AE-Bulletin - Periprothetische Infektionen - Von der Klinik in die Forschung. In: E.V., D. G. F. E. (ed.) *AE-Bulletin*.

OKROJ, K. T., CALKINS, T. E., KAYUPOV, E., KHEIR, M. M., BINGHAM, J. S., BEAUCHAMP, C. P., PARVIZI, J. & DELLA VALLE, C. J. 2018. The Alpha-Defensin Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection in the Setting of an Adverse Local Tissue Reaction Secondary to a Failed Metal-on-Metal Bearing or Corrosion at the Head-Neck Junction. *J Arthroplasty*, 33, 1896-1898.

OSMON, D. R., BERBARI, E. F., BERENDT, A. R., LEW, D., ZIMMERLI, W., STECKELBERG, J. M., RAO, N., HANSEN, A., WILSON, W. R. & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF, A. 2013. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 56, e1-e25.

PANOUSIS, K., GRIGORIS, P., BUTCHER, I., RANA, B., REILLY, J. H. & HAMBLEN, D. L. 2005. Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop*, 76, 341-6.

PARIKH, M. S. & ANTONY, S. 2016. A comprehensive review of the diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. *J Infect Public Health*, 9, 545-56.

PARTRIDGE, D. G., GORDON, A. & TOWNSEND, R. 2017. False-positive synovial fluid alpha-defensin test in a patient with acute gout affecting a prosthetic knee. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 27, 549-551.

PARVIZI, J. 2011. New definition for periprosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*, 40, 614-5.

PARVIZI, J., ADELI, B., ZMISTOWSKI, B., RESTREPO, C. & GREENWALD, A. S. 2012. Management of periprosthetic joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am*, 94, e104.

PARVIZI, J. & DELLA VALLE, C. J. 2010. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*, 18, 771-2.

PARVIZI, J., ERKOCAK, O. F. & DELLA VALLE, C. J. 2014a. Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*, 96, 430-6.

PARVIZI, J., GEHRKE, T. & INTERNATIONAL CONSENSUS GROUP ON PERIPROSTHETIC JOINT, I. 2014b. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*, 29, 1331.

PARVIZI, J., JACOVIDES, C., ANTOCI, V. & GHANEM, E. 2011a. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*, 93, 2242-8.

PARVIZI, J., TAN, T. L., GOSWAMI, K., HIGUERA, C., DELLA VALLE, C., CHEN, A. F. & SHOCHAT, N. 2018. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*, 33, 1309-1314 e2.

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. 2011b. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res*, 469, 2992-4.

PATEL, V. P., WALSH, M., SEHGAL, B., PRESTON, C., DEWAL, H. & DI CESARE, P. E. 2007. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 89, 33-8.

PERKA, C. & HAAS, N. 2011. [Periprosthetic infection]. *Chirurg*, 82, 218-26.

PETTI, C. A., STODDARD, G. J., SANDE, M. A., SAMORE, M. H., SIMMON, K. E. & HOFMANN, A. 2015. The Suspected Infected Prosthetic Joint: Clinical Acumen and Added Value of Laboratory Investigations. *PLoS One*, 10, e0131609.

PHILLIPS, J. E., CRANE, T. P., NOY, M., ELLIOTT, T. S. & GRIMER, R. J. 2006. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br*, 88, 943-8.

PIPER, K. E., FERNANDEZ-SAMPEDRO, M., STECKELBERG, K. E., MANDREKAR, J. N., KARAU, M. J., STECKELBERG, J. M., BERBARI, E. F., OSMON, D. R., HANSEN, A. D., LEWALLEN, D. G., COFIELD, R. H., SPERLING, J. W., SANCHEZ-SOTELO, J., HUDDLESTON, P. M., DEKUTOSKI, M. B., YASZEMSKI, M., CURRIER, B. & PATEL, R. 2010. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS One*, 5, e9358.

PLUMMER, D. R., BERGER, R. A., PAPROSKY, W. G., SPORER, S. M., JACOBS, J. J. & DELLA VALLE, C. J. 2016. Diagnosis and Management of Adverse Local Tissue Reactions Secondary to Corrosion at the Head-Neck Junction in Patients With Metal on Polyethylene Bearings. *J Arthroplasty*, 31, 264-8.

PORTILLO, M. E., CORVEC, S., BORENS, O. & TRAMPUZ, A. 2013. Propionibacterium acnes: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int*, 2013, 804391.

PORTILLO, M. E., SALVADO, M., ALIER, A., MARTINEZ, S., SORLI, L., HORCAJADA, J. P. & PUIG, L. 2014. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect*, 69, 35-41.

PORTILLO, M. E., SALVADO, M., SORLI, L., ALIER, A., MARTINEZ, S., TRAMPUZ, A., GOMEZ, J., PUIG, L. & HORCAJADA, J. P. 2012. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *J Infect*, 65, 541-8.

PRESTERL, E., HAJDU, S., LASSNIGG, A. M., HIRSCHL, A. M., HOLINKA, J. & GRANINGER, W. 2009. Effects of azithromycin in combination with vancomycin,

daptomycin, fosfomycin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 3205-10.

PRIETO-BORJA, L., RODRIGUEZ-SEVILLA, G., AUNON, A., PEREZ-JORGE, C., SANDOVAL, E., GARCIA-CANETE, J., GADEA, I., FERNANDEZ-ROBLAS, R., BLANCO, A. & ESTEBAN, J. 2017. Evaluation of a commercial multiplex PCR (Unyvero i60((R))) designed for the diagnosis of bone and joint infections using prosthetic-joint sonication. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 35, 236-242.

PRO-IMPLANT-FOUNDATION. 2017. *Empirische Antibiotikatherapie bei periprothetischen Infektionen* [Online]. Available: <https://ch.universimed.com/fachthemen/8081> (Stand 13.03.2019 10:58 Uhr) [Accessed 18.05.2017].

RAK, M., KAVCIC, M., TREBSE, R. & CO, R. A. 2016. Detection of bacteria with molecular methods in prosthetic joint infection: sonication fluid better than periprothetische tissue. *Acta Orthop*, 87, 339-45.

RAND, J. A. & BRYAN, R. S. 1983. Reimplantation for the salvage of an infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 65, 1081-6.

REISENER, M. & PERKA, C. 2018. Do Culture-Negative Periprothetische Joint Infections Have a Worse Outcome Than Culture-Positive Periprothetische Joint Infections? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2018, 6278012.

RENZ, N., CABRIC, S., JANZ, V. & TRAMPUZ, A. 2015. [Sonication in the diagnosis of periprothetische infections : Significance and practical implementation]. *Orthopade*, 44, 942-5.

RENZ, N., PERKA, C. & TRAMPUZ, A. 2016. [Management of periprothetische infections of the knee]. *Orthopade*, 45, 65-71.

ROMANO, C. L., GALA, L., LOGOLUSO, N., ROMANO, D. & DRAGO, L. 2012a. Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection

eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 20, 2445-53.

ROMANO, C. L., MANZI, G., LOGOLUSO, N. & ROMANO, D. 2012b. Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. *Hip Int*, 22 Suppl 8, S19-24.

ROSEY, A. L., ABACHIN, E., QUESNES, G., CADILHAC, C., PEJIN, Z., GLORION, C., BERCHE, P. & FERRONI, A. 2007. Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. *J Microbiol Methods*, 68, 88-93.

SABRY, F. Y., BULLER, L., AHMED, S., KLIKA, A. K. & BARSOUM, W. K. 2014. Preoperative prediction of failure following two-stage revision for knee prosthetic joint infections. *J Arthroplasty*, 29, 115-21.

SCHAFFER, 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, 1403-9.

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, 1869-75.

SCHMITZ, H. C., SCHWANTES, B. & KENDOFF, D. 2011. [One-stage revision of knee endoprosthesis due to periprosthetic infection and Klippel-Trenaunay syndrome]. *Orthopade*, 40, 624-6, 628-9.

SENDI, P., FREI, R., MAURER, T. B., TRAMPUZ, A., ZIMMERLI, W. & GRABER, P. 2010. Escherichia coli variants in periprosthetic joint infection: diagnostic challenges with sessile bacteria and sonication. *J Clin Microbiol*, 48, 1720-5.

SENDI, P., LOTSCHER, P. O., KESSLER, B., GRABER, P., ZIMMERLI, W. & CLAUSS, M. 2017. Debridement and implant retention in the management of hip periprosthetic joint infection: outcomes following guided and rapid treatment at a single centre. *Bone Joint J*, 99-B, 330-336.

SENNEVILLE, E., JOULIE, D., LEGOUT, L., VALETTE, M., DEZEQUE, H., BELTRAND, E., ROSELE, B., D'ESCRIVAN, T., LOIEZ, C., CAILLAUX, M., YAZDANPANAHI, Y., MAYNOU, C. & MIGAUD, H. 2011. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*, 53, 334-40.

SHAFIFY, R., MCCLATCHIE, W., CHETTIAR, K., GILL, K., HARGROVE, R., STURRIDGE, S. & GUYOT, A. 2015. Use of leucocyte esterase reagent strips in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J*, 97-B, 1232-6.

SHAHI, A., KHEIR, M. M., TARABICHI, M., HOSSEINZADEH, H. R. S., TAN, T. L. & PARVIZI, J. 2017a. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*, 99, 1419-1427.

SHAHI, A., TAN, T. L., CHEN, A. F., MALTENFORT, M. G. & PARVIZI, J. 2017b. In-Hospital Mortality in Patients With Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*, 32, 948-952 e1.

SHUKLA, S. K., WARD, J. P., JACOFISKY, M. C., SPORER, S. M., PAPROSKY, W. G. & DELLA VALLE, C. J. 2010. Perioperative testing for persistent sepsis following resection arthroplasty of the hip for periprosthetic infection. *J Arthroplasty*, 25, 87-91.

SOUSA, R., PEREIRA, A., MASSADA, M., DA SILVA, M. V., LEMOS, R. & COSTA E CASTRO, J. 2010. Empirical antibiotic therapy in prosthetic joint infections. *Acta Orthop Belg*, 76, 254-9.

STEINBRINK, K. & FROMMELT, L. 1995. [Treatment of periprosthetic infection of the hip using one-stage exchange surgery]. *Orthopade*, 24, 335-43.

SUEN, K., KEEKA, M., AILABOUNI, R. & TRAN, P. 2018. Synovasure 'quick test' is not as accurate as the laboratory-based alpha-defensin immunoassay: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J*, 100-B, 66-72.

SURIN, V. V., SUNDHOLM, K. & BACKMAN, L. 1983. Infection after total hip replacement. With special reference to a discharge from the wound. *J Bone Joint Surg Br*, 65, 412-8.

TARABICHI, M., SHOHAT, N., GOSWAMI, K., ALVAND, A., SILIBOVSKY, R., BELDEN, K. & PARVIZI, J. 2018a. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing. *J Bone Joint Surg Am*, 100, 147-154.

TARABICHI, M., SHOHAT, N., GOSWAMI, K. & PARVIZI, J. 2018b. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *Bone Joint J*, 100-B, 127-133.

TARKIN, I. S., HENRY, T. J., FEY, P. I., IWEN, P. C., HINRICHS, S. H. & GARVIN, K. L. 2003. PCR rapidly detects methicillin-resistant staphylococci periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res*, 89-94.

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*, 241-7.

TORNERO, E., MORATA, L., MARTINEZ-PASTOR, J. C., BORI, G., CLIMENT, C., GARCIA-VELEZ, D. M., GARCIA-RAMIRO, S., BOSCH, J., MENSA, J. & SORIANO, A. 2015. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. *Clin Microbiol Infect*, 21, 786 e9-786 e17.

TRAMPUZ, A., HANSEN, 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, 556-62.

TRAMPUZ, A., OSMON, D. R., HANSEN, A. D., STECKELBERG, J. M. & PATEL, R. 2003. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*, 69-88.

TRAMPUZ, A., PERKA, C. & BORENS, O. 2013. [Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138, 1571-3.

TRAMPUZ, A., PIPER, K. E., JACOBSON, M. J., HANSEN, A. D., UNNI, K. K., OSMON, D. R., MANDREKAR, J. N., COCKERILL, F. R., STECKELBERG, J. M., GREENLEAF, J. F. & PATEL, R. 2007. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*, 357, 654-63.

TRAMPUZ, A. & WIDMER, A. F. 2006. Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis*, 19, 349-56.

TRAMPUZ, A. & ZIMMERLI, W. 2005a. New strategies for the treatment of infections associated with prosthetic joints. *Curr Opin Investig Drugs*, 6, 185-90.

TRAMPUZ, A. & ZIMMERLI, W. 2005b. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*, 135, 243-51.

TRIANAFYLLOPOULOS, G. K., MEMTSOUDIS, S. G., ZHANG, W., MA, Y., SCULCO, T. P. & POULTSIDES, L. A. 2017. Periprosthetic Infection Recurrence After 2-Stage Exchange Arthroplasty: Failure or Fate? *J Arthroplasty*, 32, 526-531.

TRIANAFYLLOPOULOS, G. K., POULTSIDES, L. A., SAKELLARIOU, V. I., ZHANG, W., SCULCO, P. K., MA, Y. & SCULCO, T. P. 2015a. Irrigation and debridement for periprosthetic infections of the hip and factors determining outcome. *Int Orthop*, 39, 1203-9.

TRIANAFYLLOPOULOS, G. K., POULTSIDES, L. A., ZHANG, W., SCULCO, P. K., MA, Y. & SCULCO, T. P. 2015b. Periprosthetic knee infections treated with irrigation and debridement: outcomes and preoperative predictive factors. *J Arthroplasty*, 30, 649-57.

TRIANAFYLLOPOULOS, G. K., SORANOGLU, V., MEMTSOUDIS, S. G. & POULTSIDES, L. A. 2016. Implant retention after acute and hematogenous periprosthetic hip and knee infections: Whom, when and how? *World J Orthop*, 7, 546-52.

TSANG, S. J., TING, J., SIMPSON, A. & GASTON, P. 2017. Outcomes following debridement, antibiotics and implant retention in the management of periprosthetic infections of the hip: a review of cohort studies. *Bone Joint J*, 99-B, 1458-1466.

TSUI, C., KONG, E. F. & JABRA-RIZK, M. A. 2016. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathog Dis*, 74, ftw018.

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, 512-23.

UMSCHEID, C. A., MITCHELL, M. D., DOSHI, J. A., AGARWAL, R., WILLIAMS, K. & BRENNAN, P. J. 2011. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 32, 101-14.

VILLA, F., TOSCANO, M., DE VECCHI, E., BORTOLIN, M. & DRAGO, L. 2017. Reliability of a multiplex PCR system for diagnosis of early and late prosthetic joint infections before and after broth enrichment. *Int J Med Microbiol*, 307, 363-370.

VIROLAINEN, P., LAHTEENMAKI, H., HILTUNEN, A., SIPOLA, E., MEURMAN, O. & NELIMARKKA, O. 2002. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg*, 91, 178-81.

VOLPIN, A., SUKEIK, M., ALAZZAWI, S. & HADDAD, F. S. 2016. Aggressive Early Debridement in Treatment of Acute Periprosthetic Joint Infections After Hip and Knee Replacements. *Open Orthop J*, 10, 669-678.

WANG, C., LI, R., WANG, Q. & WANG, C. 2018. Synovial Fluid Leukocyte Esterase in the Diagnosis of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*, 19, 245-253.

WETTERS, N. G., BEREND, K. R., LOMBARDI, A. V., MORRIS, M. J., TUCKER, T. L. & DELLA VALLE, C. J. 2012. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*, 27, 8-11.

WHO. 2014. *Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014* [Online]. [www.who.int](http://www.who.int): WHO. Available: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748\\_eng.pdf;jsessionid=](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112642/9789241564748_eng.pdf;jsessionid=)

[d=953684E1C03C59182B905EAA3037C23F?sequence=1](https://doi.org/10.1007/s00132-019-01000-1) (Stand: 21.01.2019, 19:56 Uhr)

[Accessed].

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, 582-6.

WINKLER, T., STUHLERT, M. G. W., LIEB, E., MULLER, M., VON ROTH, P., PREININGER, B., TRAMPUZ, A. & PERKA, C. F. 2019. Outcome of short versus long interval in two-stage exchange for periprosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*, 139, 295-303.

WINKLER, T., TRAMPUZ, A., HARDT, S., JANZ, V., KLEBER, C. & PERKA, C. 2014. [Periprosthetic infection after hip arthroplasty]. *Orthopade*, 43, 70-8.

WYATT, M. C., BESWICK, A. D., KUNUTSOR, S. K., WILSON, M. J., WHITEHOUSE, M. R. & BLOM, A. W. 2016. The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 98, 992-1000.

WYLES, C. C., LARSON, D. R., HOUDEK, M. T., SIERRA, R. J. & TROUSDALE, R. T. 2013. Utility of synovial fluid aspirations in failed metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 28, 818-23.

YI, P. H., CROSS, M. B., MORIC, M., LEVINE, B. R., SPORER, S. M., PAPROSKY, W. G., JACOBS, J. J. & DELLA VALLE, C. J. 2015. Do serologic and synovial tests help diagnose infection in revision hip arthroplasty with metal-on-metal bearings or corrosion? *Clin Orthop Relat Res*, 473, 498-505.

YI, P. H., CROSS, M. B., MORIC, M., SPORER, S. M., BERGER, R. A. & DELLA VALLE, C. J. 2014. The 2013 Frank Stinchfield Award: Diagnosis of infection in the early postoperative period after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 472, 424-9.

YOON, H. K., CHO, S. H., LEE, D. Y., KANG, B. H., LEE, S. H., MOON, D. G., KIM, D. H., NAM, D. C. & HWANG, S. C. 2017. A Review of the Literature on Culture-Negative

Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Knee Surg Relat Res*, 29, 155-164.

YUAN, J., YAN, Y., ZHANG, J., WANG, B. & FENG, J. 2017. Diagnostic accuracy of alpha-defensin in periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*, 41, 2447-2455.

ZAHAR, A. & GEHRKE, T. A. 2016. One-Stage Revision for Infected Total Hip Arthroplasty. *Orthop Clin North Am*, 47, 11-8.

ZAHAR, A., KENDOFF, D. O., KLATTE, T. O. & GEHRKE, T. A. 2016. Can Good Infection Control Be Obtained in One-stage Exchange of the Infected TKA to a Rotating Hinge Design? 10-year Results. *Clin Orthop Relat Res*, 474, 81-7.

ZAHAR, A., LAUSMANN, C., CAVALHEIRO, C., DHAMANGAONKAR, A. C., BONANZINGA, T., GEHRKE, T. & CITAK, M. 2018. How Reliable Is the Cell Count Analysis in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty*, 33, 3257-3262.

ZAJONZ, D., WUTHE, L., TIEPOLT, S., BRANDMEIER, P., PRIETZEL, T., VON SALIS-SOGLIO, G. F., ROTH, A., JOSTEN, C., HEYDE, C. E. & GHANEM, M. 2015. Diagnostic work-up strategy for periprosthetic joint infections after total hip and knee arthroplasty: a 12-year experience on 320 consecutive cases. *Patient Saf Surg*, 9, 20.

ZELLER, V., LHOTELLIER, L., MARMOR, S., LECLERC, P., KRAIN, A., GRAFF, W., DUCROQUET, F., BIAU, D., LEONARD, P., DESPLACES, N. & MAMOUDY, P. 2014. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*, 96, e1.

ZIMMERLI, W. & SENDI, P. 2011. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol*, 33, 295-306.

ZIMMERLI, W., TRAMPUZ, A. & OCHSNER, P. E. 2004. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*, 351, 1645-54.

ZMISTOWSKI, B., DELLA VALLE, C., BAUER, T. W., MALIZOS, K. N., ALAVI, A., BEDAIR, H., BOOTH, R. E., CHOONG, P., DEIRMENGIAN, C., EHRLICH, G. D., GAMBIR, A., HUANG, R., KISSIN, Y., KOBAYASHI, H., KOBAYASHI, N., KRENN, V., DRAGO, L., MARSTON, S. B., MEERMANS, G., PEREZ, J., PLOEGMAKERS, J. J., ROSENBERG, A., SIMPENDORFER, C., THOMAS, P., TOHTZ, S., VILLAFUERTE, J. A., WAHL, P., WAGENAAR, F. C. & WITZO, E. 2014. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*, 29, 77-83.

ZMISTOWSKI, B. M., CLYDE, C. T., GHANEM, E. S., GOTOFF, J. R., DEIRMENGIAN, C. A. & PARVIZI, J. 2017. Utility of Synovial White Blood Cell Count and Differential Before Reimplantation Surgery. *J Arthroplasty*, 32, 2820-2824.

# 11 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

## 11.1 Tabellenverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| <i>Tabelle 1: Definition der periprothetischen Gelenkinfektion (PPI) nach Parvizi et al. (Parvizi et al., 2018) (modifiziert durch das International Consensus Meeting (MSIS-Kriterien) (Amanatullah et al., 2018))</i> .....                                 | 4   |
| <i>Tabelle 2: zeitliche Entstehungsphase einer periprothetischen Infektion in Anlehnung an Zimmerli et al. (Zimmerli et al., 2004) und Renz et al. (Renz et al., 2016)</i> .....  | 8   |
| <i>Tabelle 3: Erregerspektrum bei Protheseninfektionen (modifiziert nach Del Pozo et al. (Del Pozo and Patel, 2009), Winkler et al. (Winkler et al., 2014), Bodler et al. (Bodler, 2015))</i> .....   | 10  |
| <i>Tabelle 4: Merkmale der Gelenkinfektion</i> .....  | 11  |
| <i>Tabelle 5: Vergleich nationaler und internationaler Empfehlungen zur Diagnosestellung einer periprothetischen Infektion unter Beachtung unterschiedlicher Cutoff Level für Leukozytenzellzahl und PMN % (nach Zahar et al. (Zahar et al., 2018))</i> ..... | 17  |
| <i>Tabelle 6: Mikroorganismen der Unyvero® ITI Kartusche (Curetis, 2017)</i> .....  | 36  |
| <i>Tabelle 7: Altersverteilung der Subkollektive aseptisch vs. septisch</i> .....   | 40  |
| <i>Tabelle 8: Häufigkeitsverteilungen von Geschlecht und Gelenk getrennt für septische und aseptische Befunde, sowie die p-Werte der Gruppenvergleiche</i> .....  | 41  |
| <i>Tabelle 9: Deskription der metrischen Variable CRP (C-reaktives Protein)</i> .....   | 42  |
| <i>Tabelle 10: Diagnostische Güte des C-reaktiven Proteins (CRP)</i> .....  | 43  |
| <i>Tabelle 11: Diagnostische Güte der Leukozyten-Esterase, Leukozytenzellzahl, polymorphkerniger Granulozyten Anteil (PMN %) in der Synovialflüssigkeit</i> .....   | 44  |
| <i>Tabelle 12: Deskription der metrischen Variable Alpha Defensin</i> .....   | 45  |
| <i>Tabelle 13: Diagnostische Güte des Alpha Defensin</i> .....  | 46  |
| <i>Tabelle 14: Diagnostische Güte der mPCR und intraoperativen Punktion</i> .....   | 47  |
| <i>Tabelle 15: Keimnachweise (n / %) der unterschiedlichen Nachweismethoden (septisches Kollektiv n = 47 / polymikrobielle Befunde möglich)</i> .....   | 51  |
| <i>Tabelle 16: Intraoperativ positiver Keimnachweis bei aseptischen Patienten</i> .....   | 56  |
| <i>Tabelle 17: Konkordanz zwischen der mPCR und intraoperativer Gewebekultur (Mischinfektionen möglich)</i> .....   | 57  |
| <i>Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Tage von der Operation bis zum Keimnachweis (n=48)</i> .....   | 60  |
| <i>Tabelle 19: Empfohlene gezielte Antibiotikatherapie (nach Erhalt der Erregeridentifikation und antimikrobieller Resistenzprüfung) nach Renz et al. (Renz et al., 2016)</i> .....   | 120 |

|   |            |
|---|------------|
| <i>Tabelle 20: Wertigkeit der mikrobiologischen Kultur von Gelenkpunktaten in der Diagnostik der Knieendoprothesen-Infektion (Fink et al., 2012) .....</i>  | <i>123</i> |
| <i>Tabelle 21: Cutoff Levels der synovialen Leukozytenzellzahl (CC/<math>\mu</math>l) sowie des prozentualen Anteils polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN %) für die Diagnose einer periprothetischen Gelenkinfektion nach Zahar et al. (Zahar et al., 2018).....</i> | <i>124</i> |
| <i>Tabelle 22: Analytische Leistungsdaten - Pathogen-Nachweisgrenzen der mPCR (Curetis, 2017).....</i>  | <i>125</i> |
| <i>Tabelle 23: Resistenzmarker des Unyvero® ITI Panel (Curetis, 2017).....</i>  | <i>126</i> |

## **11.2 Abbildungsverzeichnis**

|  |            |
|--|------------|
| <i>Abbildung 1: Unyvero® Implant and Tissue Infection cartridge application (ITI), zweite Generation (Unyvero® L4 Lysator, Unyvero® A50 Analyzer, Unyvero® C8 Cockpit) .....</i> | <i>34</i>  |
| <i>Abbildung 2: beispielhafter Ergebnisreport „Mikroorganismen“ der mPCR.....</i>  | <i>38</i>  |
| <i>Abbildung 3: Kartuschensystem Unyvero® Implantat und Gewebeinfektion (G2-U-ITI) von Curetis (Curetis N.V., Holzgerlingen, Germany) eines Multiplex-PCR-Systems.....</i>       | <i>127</i> |

## 12 Anhang

**Tabelle 19: Empfohlene gezielte Antibiotikatherapie (nach Erhalt der Erregeridentifikation und antimikrobieller Resistenzprüfung) nach Renz et al. (Renz et al., 2016)**

| Erreger<br>(*Problem-<br>erreger)   | Antibiotikum <sup>a</sup>  | Dosis <sup>b</sup> (**: Nieren-Adaption notwendig) |         |
|---|--|--|---------|
| <i>Staphylococcus</i> spp.  |  |  |         |
| -Oxacillin-<br>/Methicillin-<br>empfindlich   | Flucloxacillin <sup>c</sup>  | 4×2 g**  | i. v.   |
|   | (oder Fosfomycin)  | (3×5 g)**  | i. v.   |
|   | +  |  |         |
|   | Rifampicin <sup>d</sup>  | 2×450 mg   | p. o.   |
|   | für 2 Wochen, dann (abhängig vom Antibiogramm)   |  |         |
|   | - Levofloxacin oder  | 2×500 mg**   | p. o.   |
|   | - Cotrimoxazol oder  | 3×960 mg**   | p. o.   |
|   | - Doxycyclin oder  | 2×100 mg   | p. o.   |
| - Fusidinsäure  | 3×500 mg   | p. o.  |         |
| +   |  |  |         |
|   | Rifampicin <sup>d</sup>  | 2×450 mg   | p. o.   |
| -Oxacillin-<br>/Methicillin-<br>resistent   | Daptomycin oder  | 1×8 mg/kg**  | i. v.   |
|   | Vancomycin <sup>e</sup>  | 2×1 g**  | i. v.   |
|   | (oder Fosfomycin)  | (3×5 g)**  | i. v.   |
|   | +  |  |         |
|   | Rifampicin <sup>d</sup>  | 2×450 mg   | p. o.   |
| für 2 Wochen, dann gleiche Kombination wie für Oxacillin-/<br>Methicillin-empfindliche Staphylokokken |  |  |         |
| Rifampicin-<br>resistent*   | Vancomycin oder Daptomycin für 2 Wochen, dann:<br>Langzeitsuppression für ≥1 Jahr, abhängig von Empfindlichkeit (z. B. mit<br>Cotrimoxazol, Doxycyclin oder Clindamycin) |  |         |
| <i>Streptococcus</i> spp.   | Penicillin G <sup>c</sup> oder   | 4×5 Mio. U**                                       | i. v.   |
|   | Ceftriaxon   | 1×2 g**  | i. v.   |
|   | für 2 Wochen, dann   |  |         |
|   | Levofloxacin oder  | 2×500 mg**   | p. o.   |
|   | Amoxicillin  | 3×1000 mg**  | p. o.   |
| - <i>Enterococcus</i> spp.<br>Penicillin-<br>empfindlich  | Ampicillin <sup>c</sup> +  | 4×2 g**  | i. v.   |
|   | Gentamicin <sup>f</sup>  | 2×60-80 mg**                                       | i. v.   |
|   | (+/- Fosfomycin)   | (3×5 g)**  | (i. v.) |
| für 2 - 3 Wochen, dann  |  |  |         |
|   | Amoxicillin  | 3×1000 mg**  | p. o.   |

|   |  |      |                             |                |
|---|--|------|-----------------------------|----------------|
| -Penicillin-resistent*  | Vancomycin <sup>c</sup> oder   |      | 2 × 1 g**                   | i. v.          |
|   | Daptomycin   |      | 1 × 10 mg/kg**              | i. v.          |
|   | +  |      |                             |                |
|   | Gentamicin <sup>f</sup><br>(+/- Fosfomycin)  |      | 2 × 60-80 mg**<br>3 × 5 g** | i. v.<br>i. v. |
| für 2-4 Wochen, dann  |  |      |                             |                |
|   | Linezolid (max. 4 Wochen)  |      | 2 × 600 mg                  | p. o.          |
| -Vancomycin-resistent (VRE)*  | Daptomycin oder  |      | 1 × 10 mg/kg                | i. v.          |
|   | Linezolid  |      | 2 × 600 mg                  | p. o.          |
| Dann individuell, Entfernung des Implantates oder lebenslänglich Suppression notwendig                  |  |      |                             |                |
| <b>Gramnegative Bakterien</b>   |  |      |                             |                |
| -Enterobacteriaceae<br>( <i>E. coli</i> ,<br><i>Klebsiella</i> ,<br><i>Enterobacter</i> etc.)           | Ciprofloxacin  |      | 2 × 750 mg**                | p. o.          |
|   |  |      |                             |                |
| -Nonfermentative<br>( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> )                            | Piperacillin/Tazobactam  | oder | 3 × 4.5 g**                 | i. v.          |
|   | Meropenem oder   |      | 3 × 1 g**                   | i. v.          |
|   | Ceftazidim   |      | 3 × 2 g**                   | i. v.          |
|   | +  |      |                             |                |
|   | Tobramycin <sup>f</sup>  |      | 1 × 300 mg**                | i. v.          |
|   | für 2-3 Wochen, dann   |      |                             |                |
|   | Ciprofloxacin  |      | 2 × 750 mg**                | i. v.          |
| -Ciprofloxacin-resistent*   | Abhängig von der Empfindlichkeit des Erregers: Meropenem<br>3 × 1 g** i. v., Colistin 3 × 3 Mio. E** i. v., Fosfomycin 3 × 5 g** i. v., dann orale<br>Suppression (individuell) oder Entfernung der Prothese |      |                             |                |
| <b>Anaerobier</b>   |  |      |                             |                |
| -Grampositiv<br>( <i>Propionibacterium</i> ,<br><i>Peptostreptococcus</i> ,<br><i>Fingoldia magna</i> ) | Penicillin G <sup>c</sup> oder   |      | 4 × 5 Mio. E**              | i. v.          |
|   | Ceftriaxon   |      | 1 × 2 g**                   | i. v.          |
|   | +  |      |                             |                |
|   | Rifampicin <sup>d</sup>  |      | 2 × 450 mg                  | p. o.          |
|   | für 2 Wochen, dann   |      |                             |                |
|   | Levofloxacin oder  |      | 2 × 500 mg**                | p. o.          |
|   | Amoxicillin  |      | 3 × 1000 mg**               | p. o.          |
|   | +  |      |                             |                |
|   | Rifampicin <sup>d</sup>  |      | 2 × 450 mg                  | p. o.          |
| -Gramnegativ<br>( <i>Bacteroides</i> )  | Ampicillin/Sulbactam <sup>c</sup>  |      | 3 × 3 g**                   | i. v.          |
|   | für 2 Wochen, dann   |      |                             |                |
|   | Metronidazol   |      | 3 × 400 mg                  | p. o.          |

| <i>Candida</i> spp.     |   |                                |       |
|-------------------------|---|--------------------------------|-------|
| -Fluconazol-empfindlich | Caspofungin oder  | 1 × 50 mg (am 1. Tag: 70 mg)   | i. v. |
|                         | Anidulafungin   | 1 × 100 mg (am 1. Tag: 200 mg) | i. v. |
|                         | für 2 Wochen, dann Fluconazol (Suppression für => 1 Jahr)   | 1 × 400 mg                     | p. o. |
| -Fluconazol-resistent*  | Individuell (z. B. mit Voriconazol 2 × 200 mg p. o.), Entfernung des Implantates oder lebenslange Suppression notwendig |                                |       |
| Kultur-negativ          | Ampicillin/Sulbactam <sup>c</sup>   | 3 × 3 g**                      | i. v. |
|                         | für 2 Wochen, dann  |                                |       |
|                         | Levofloxacin oder   | 2 × 500 mg**                   | p. o. |
|                         | Cotrimoxazol  | 3 × 960 mg                     | p. o. |
|                         | +   |                                |       |
|                         | Rifampicin <sup>d</sup>   | 2 × 450 mg                     | p. o. |

<sup>a</sup>Die Gesamtdauer der Antibiotikatherapie beträgt 12 Wochen, in der Regel 2 - 3 Wochen intravenös (i. v.), gefolgt von oraler Gabe (p. o.).

<sup>b</sup>Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion\*\* (eGFR < 60 ml/min) und abweichendem Körpergewicht < 40 kg oder > 100 kg. Laborkontrolle während der i. v.-Gabe 2x/Woche erforderlich: Leukozytenzahl, C-reaktives Protein, Kreatinin/geschätzte glomeruläre Filtration (eGFR), Leberenzyme (AST/GOT und ALT/GPT).

<sup>c</sup>Bei Penicillin-Allergie vom nicht-Typ 1 (z. B. Exanthem): Cefazolin (3 × 2 g i. v.) oder Cefuroxim (3 x 1,2 g i. v.). Bei Anaphylaxie = Allergie vom Typ 1 (z. B. Quincke-Ödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock): Vancomycin (2 × 1 g i. v.) oder Daptomycin (1 × 8 mg/kg i. v.).

<sup>d</sup>Rifampicin erst nach Prothesen-Wiederaufbau und bei trockenen Wundverhältnissen bzw. gezogenen Drainagen einsetzen. Dosisreduktion vom Rifampicin auf 2 × 300 mg im Alter > 75 Jahre oder bei Körpergewicht < 50 kg. Levofloxacin und Fusidinsäure nicht als Monotherapie geben (d. h. keine Gabe im prothesenfreien Intervall).

<sup>e</sup>Ziel-Talspiegel von Vancomycin beträgt 15 - 20 µg/ml. Bestimmung des Vancomycin-Talspiegels (d. h. Blutentnahme unmittelbar vor nächster Gabe) mindestens 1x/Woche, häufiger bei eingeschränkter Nierenfunktion. Gentamicin nur anwenden, wenn Gentamicin als high-level (HL) empfindlich getestet wird (im Mikrobiologie-Labor nachfragen). Ziel-Talspiegel von Gentamicin oder Tobramycin ist < 2 µg/ml.

**Tabelle 20: Wertigkeit der mikrobiologischen Kultur von Gelenkpunktaten in der Diagnostik der Knie- und Hüfttotalendoprothesen-Infektion (Fink et al., 2012)**

| Autor   | n                 | Sensitivität (%) | Spezifität (%) | PPV (%) | NPV (%) | Genauigkeit (%) |
|---|-------------------|------------------|----------------|---------|---------|-----------------|
| Barrack et al.<br>(Barrack, 1997)                         | 53 <sup>a</sup>   | 75               | 96             | 75      | 96      | 93              |
| Duff et al.<br>(Duff et al., 1996)                        | 39                | 100              | 100            | 100     | 100     | 100             |
| Fuerst et al.<br>(Fuerst et al., 2005)                    | 75                | 69               | 97             | 85      | 92      | 91              |
| Glithero et al.<br>(Glithero et al., 1993)                | 54 <sup>b</sup>   | 89               | 97             | 94      | 95      | 94              |
| Kordelle et al.<br>(Kordelle et al., 2004)                | 39                | 50               | 100            | 100     | 50      | 67              |
| Johnson et al.<br>(Johnson et al., 1988)                  | 28 <sup>b</sup>   | 12               | 81             | 25      | 65      | 58              |
| Levitsky et al.<br>(Levitsky et al., 1991)                | 72 <sup>b</sup>   | 67               | 96             | 75      | 94      | 91              |
| Morrey et al.<br>(Morrey et al., 1989)                    | 73                | 45               | c              | c       | c       | c               |
| Panousis et al.<br>(Panousis et al., 2005)                | 92 <sup>b</sup>   | 70               | 95             | 78      | 92      | 90              |
| Steinbrink u. Frommelt<br>(Steinbrink and Frommelt, 1995) | 2158 <sup>d</sup> | 82               | 96             | 87      | 94      | 92              |
| Teller et al.<br>(Teller et al., 2000)                    | 166 <sup>b</sup>  | 28               | 99             | 83      | 90      | 90              |
| Virolainen et al.<br>(Virolainen et al., 2002)            | 69 <sup>b</sup>   | 75               | 100            | –       | –       | –               |

<sup>a</sup>Ohne vorherige Antibiotikatherapie.

<sup>b</sup>Knie- und Hüfttotalendoprothesen.

<sup>c</sup>Alle infiziert.

<sup>d</sup>Nur Hüfttotalendoprothesen.

**Tabelle 21: Cutoff Levels der synovialen Leukozytenzellzahl (CC/ $\mu$ l) sowie des prozentualen Anteils polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN %) für die Diagnose einer periprothetischen Gelenkinfektion nach Zahar et al. (Zahar et al., 2018)**

| Studie   | Publiziert   | Cutoff CC/ $\mu$ l | Cutoff PMN % | Gelenk   |
|--|--|--------------------|--------------|--|
| Mason et al.<br>(Mason et al., 2003)             | J Arthroplasty   | 2500/ $\mu$ l      | 60 %         | Knie   |
| Trampuz A et al.<br>(Trampuz et al., 2004)       | Am J Med   | 1700/ $\mu$ l      | 65 %         | Knie   |
| Della Valle et al.<br>(Della Valle et al., 2007) | J Arthroplasty   | 3000/ $\mu$ l      | 65 %         | Knie   |
| Ghanem E et al.<br>(Ghanem et al., 2008)         | J Bone Joint Surg Am.  | 1100/ $\mu$ l      | 64 %         | Knie   |
| Schinsky MF et al.<br>(Schinsky et al., 2008)    | J Bone Joint Surg Am.  | 3000/ $\mu$ l      | 80 %         | Hüft   |
| Shukla SK et al.<br>(Shukla et al., 2010)        | J Arthroplasty   | 3528/ $\mu$ l      | 79 %         | Hüfte  |
| Lee SC et al.<br>(Lee et al., 2010)              | Orthopedics  | 3600/ $\mu$ l      | 89 %         | Knie   |
| Kusuma SK et al.<br>(Kusuma et al., 2011)        | Clin Orthop Relat Res.   | 3000/ $\mu$ l      | 80 %         | Knie   |
| Cipriano CA et al.<br>(Cipriano et al., 2012)    | J Bone Joint Surg Am.  | 3450/ $\mu$ l      | 78 %         | Hüfte und<br>Knie                                      |
| Dinneen A et al.<br>(Dinneen et al., 2013)       | Bone Joint J.  | 1590/ $\mu$ l      | 65 %         | Hüfte und<br>Knie                                      |
| Zmistowki BM et al.<br>(Zmistowski et al., 2017) | J Arthroplasty   | 640/ $\mu$ l       | 62 %         | Hüfte und<br>Knie<br>no specific<br>joint<br>mentioned |
| Gallo J et al.<br>(Gallo et al., 2017)           | Biomed Pap Med Fac<br>Univ Palacky<br>Olomouc Czech<br>Republ. | 3450/ $\mu$ l      | 74.6 %       | Hüfte und<br>Knie                                      |

**Tabelle 22: Analytische Leistungsdaten - Pathogen-Nachweisgrenzen der mPCR (Curetis, 2017)**

| <b>Analyt</b>                          | <b>Nachweisgrenze<br/>(Pathogene/ml)</b> | <b>Positivitätsrate<br/>bei 1/10 Nachweisgrenze</b> |
|--|--|---|
| Universal Bacteria                     | 10 <sup>5</sup>                          | 85 %  |
| Staphylococcus aureus                  | 10 <sup>5</sup>                          | 58 %  |
| Coagulase negative staphylococci       | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Streptococcus spp.                     | 10 <sup>5</sup>                          | 52 %  |
| Streptococcus pneumoniae               | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Streptococcus agalactiae               | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Streptococcus<br>pyogenes/dysgalactiae | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Granulicatella adiacens                | 10 <sup>5</sup>                          | 0 %   |
| Abiotrophia defectiva                  | 10 <sup>5</sup>                          | 50 %  |
| Enterococcus spp.                      | 10 <sup>5</sup>                          | 20 %  |
| Enterococcus faecalis                  | 10 <sup>6</sup>                          | 63 %  |
| Corynebacterium spp.                   | 10 <sup>5</sup>                          | 38 %  |
| Escherichia coli                       | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Enterobacter cloacae complex           | 10 <sup>5</sup>                          | 25 %  |
| Enterobacter aerogenes                 | 10 <sup>5</sup>                          | 0 %   |
| Proteus spp.                           | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Klebsiella pneumoniae                  | 10 <sup>5</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Klebsiella oxytoca                     | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Klebsiella variicola                   | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Citrobacter freundii/koseri            | 10 <sup>5</sup>                          | 50 %  |
| Pseudomonas aeruginosa                 | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Acinetobacter baumannii complex        | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Propionibacterium acnes                | 10 <sup>5</sup>                          | 33 %  |
| Finegoldia magna                       | 10 <sup>6</sup>                          | 22 %  |
| Bacteroides fragilis group             | 10 <sup>4</sup>                          | nicht getestet                                      |
| Candida spp.                           | 10 <sup>5</sup>                          | 68 %  |
| Candida albicans                       | 10 <sup>5</sup>                          | 47 %  |
| Candida tropicalis                     | 10 <sup>8</sup>                          | 0 %   |
| Candida glabrata                       | 10 <sup>5</sup>                          | 25 %  |
| Issatchenkia orientalis (C. krusei)    | 10 <sup>6</sup>                          | 0 %   |

**Tabelle 23: Resistenzmarker des Unyvero® ITI Panel (Curetis, 2017)**

| Gen   | mögliche Resistenz               | Häufigste mikrobielle Quelle  |
|---|----------------------------------|---|
| ermA<br>ermC  | Makrolide/Lincosamide            | Staphylococcus spp.,<br>Streptococcus spp.                                  |
| mecA<br>mecC  | Oxacillin                        | Staphylococcus spp.   |
| vanA<br>vanB  | Glycopeptide                     | Staphylococcus spp.,<br>Streptococcus spp.,<br>Enterococcus spp.            |
| aac(6′)/aph(2′′)  | Aminoglykoside                   | Grampositive Bakterien wie<br>Staphylococcus spp. und<br>Streptococcus spp. |
| eaacA4  |                                  | Enterobacteriaceae, non-fermenting bacteria                                 |
| ctx-M   | Cephalosporine der 3. Generation | Enterobacteriaceae, non-fermenting bacteria                                 |
| imp<br>kpc<br>ndm<br>oxa-23<br>oxa-24/40<br>oxa-48<br>oxa-58<br>vim | Carbapeneme                      | Enterobacteriaceae, non-fermenting bacteria                                 |

<sup>18</sup>Die Klassifizierung der durch  $\beta$ -Lactamasen hervorgerufenen Antibiotikaresistenzen erfolgt nach Ambler. Abdeckungen wurden über BLAST-Suchen ermittelt.

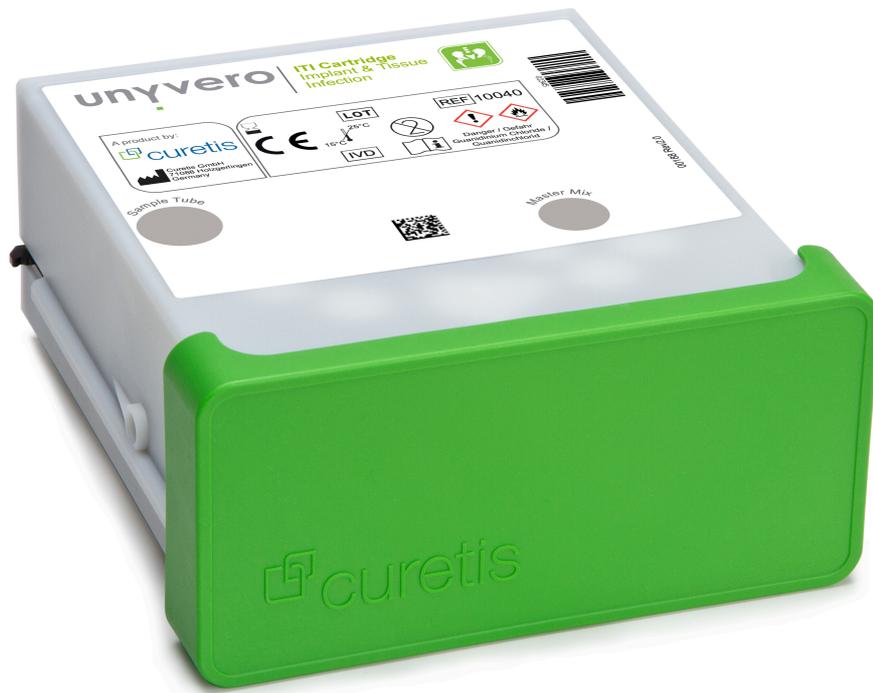
<sup>19</sup>inkl. der klinisch relevanten Varianten ctx-M3, ctx-M10, ctx-M15, ctx-M55. Ferner in silico eine Abdeckung folgender Varianten: ctx-M1, ctx-M23, ctx-M 28, ctx-M29, ctx-M32, ctx-M36, ctx-M42, ctx-M44, ctx-M58, ctx-M61, ctx-M72, ctx-M79, ctx- M80, ctx-M89, ctx-M116, ctx-M158, ctx-M166, ctx-M175, ctx-M179

<sup>20</sup>Klinisch relevante Varianten inkl. imp1 bis imp10, imp15, imp16, imp19 und imp25 <sup>21</sup> kpc1 bis kpc22

<sup>22</sup> ndm-1 bis ndm-14

<sup>23</sup> inkl. oxa-162, oxa-181, oxa-232, oxa-244

<sup>24</sup> In silico wurde eine Abdeckung folgender Varianten ermittelt: vim-1, vim-2, vim-3, vim-5, vim-6, vim-8, vim-9, vim-10, vim-11, vim-15, vim-16, vim-17, vim-18, vim-20, vim-23, vim-24, vim-25, vim-30, vim-31, vim-36, vim-38, vim- 41, vim-44, vim-45, vim- 46, vim-49, vim-50, vim-51



**Abbildung 3: Kartuschensystem Unyvero® Implantat und Gewebeinfektion (G2-U-ITI) von Curetis (Curetis N.V., Holzgerlingen, Germany) eines Multiplex-PCR-Systems**

## 13 Curriculum Vitae

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

## 14 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Herren Prof. Dr. med. T. Gehrke und Prof. Dr. med. M. Gebauer für die Überlassung dieses interessanten Themas, die freundliche und vor allem geduldige Unterstützung sowie die angenehme Betreuung bei der Abfassung dieser Dissertationsarbeit. Auch Dr. med. C. Lausmann und PD Dr. med. M. Citak möchte ich im Besonderen danken für die Ideen zu dieser Arbeit, die zeitintensive und stets äußerst freundliche Hilfe sowie für die Erhöhung des nötigen Drucks, um die Dissertation zu einem Ende kommen zu lassen.

Ein gesonderter Dank gilt meinen Eltern, die mir nicht zuletzt ein Studium und damit auch die Möglichkeit zur Dissertation ermöglichten. Sie standen mir in jeder erdenklichen Form mit ihrer wohlwollenden Art und Weise stets zur Seite.

Meinen beiden Geschwistern sowie Dr. T. Paul danke ich, dass sie mich mit ihrer fröhlichen und humorvollen Lebenseinstellung immer wieder aufs Neue motivierten.

Ein letzter, persönlich wichtiger Dank richtet sich an C. Thyroff. Ich danke dir für die Nachsicht und manche Entbehrung in einer Zeit, die länger anhielt als zunächst geplant.

## 15 Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

---

Kim Niklas Kolle, Hamburg Januar 2020

Es bestehen keine möglichen wirtschaftlichen und andere Interessen im Zusammenhang mit dem Forschungsvorhaben (z. B. finanzielle Vereinbarung mit dem Sponsor, die aufgrund ihres Wertes Einfluss auf die Ergebnisse der Studie haben könnte; Zahlungen anderer Art des Sponsors, wie Zuschüsse zu laufender Forschung oder Ausrüstung, Beraterhonorar; Besitzrechte an dem zu untersuchenden Produkt; usw.).