

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Bedeutung der mikrobiologischen Untersuchung des
präoperativen Gelenkpunktats sowie die Kongruenz mit der
intraoperativen Mikrobiologie im Rahmen der Diagnosestellung von
Hüft- und Knie- Endoprothesen-Infektionen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Philipp Schulz
aus Ueckermünde

Datum der Promotion: 17.09.2021

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
ABSTRACT (DEUTSCH)	7
ABSTRACT (ENGLISH)	9
1 EINFÜHRUNG	11
1.1 HÜFT- UND KNIE-ENDOPROTHETIK.....	11
1.2 PERIPROTHETISCHE INFEKTIONEN.....	14
1.2.1 Inzidenz von periprothetischen Hüft- und Knie-Endoprothesen-Infektionen	14
1.2.2 Pathogenese der periprothetischen Infektionen	15
1.2.3 Erregerspektrum	17
1.2.4 Risikofaktoren für periprothetische Infektionen	18
1.2.5 Definition.....	18
1.2.6 Klassifikation.....	21
1.3 DIAGNOSTIK BEI PERIPROTHETISCHEN INFEKTIONEN.....	23
1.3.1 Systemische Marker	24
1.3.2 Analyse der Synovialflüssigkeit	26
1.3.3 Analyse des periprothetischen Gewebes	29
1.3.4 Sonikation.....	30
1.4 THERAPIE DER PERIPROTHETISCHEN INFEKTIONEN.....	31
1.5 FRAGESTELLUNG	33
2 METHODEN	35
2.1 STUDIENDESIGN	35
2.2 PATIENTENKOLLEKTIV UND DATENERHEBUNG	35
2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN	37
2.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN	37
2.5 DEFINITION PERIPROTHETISCHE INFEKTION.....	37
2.5.1 Diagnostische Bewertung der mikrobiologischen Befunde der Synovialflüssigkeit.....	38
2.6 ERREGER-KLASSIFIZIERUNG.....	39
2.7 VORGEHEN KONVENTIONELLE DIAGNOSTISCHE TESTS	41
2.8 SONIKATION	42
2.9 KLASSIFIKATION PERIPROTHETISCHE INFEKTION.....	43
2.10 ART DES OPERATIVEN EINGRIFFES.....	43
2.11 KONKORDANZ DER MIKROBIOLOGISCHEN ERGEBNISSE	44
2.12 STATISTISCHE AUSWERTUNG	44

3	ERGEBNISSE	45
3.1	PATIENTEN- UND INFEKTIONSCHARAKTERISTIKA	47
3.1.1	Demographie	47
3.1.2	Prothesentyp	47
3.1.3	Verursachende Erreger	48
3.1.4	Klassifikation der Infektionen	48
3.1.5	Art des Revisionseingriffes	49
3.2	ANTIBIOTIKATHERAPIE	50
3.3	DETEKTIONSRATEN DER PRÄ- UND INTRAOPERATIVEN DIAGNOSTISCHEN TESTS	51
3.4	VERGLEICH MIKROBIOLOGISCHEN DIAGNOSTIK IN VERSCHIEDENEN SUBGRUPPEN	52
3.4.1	Knie- und Hüft-Endoprothesen	52
3.4.2	Primär- und Revisions-Endoprothesen	53
3.4.3	Zeitpunkt der Infektion	53
3.4.4	Virulenz des Erregers	54
3.4.5	Einzelner Erreger (-Gruppen)	55
3.5	POSITIVITÄTSRATEN DER NICHT-MIKROBIOLOGISCHEN DIAGNOSTIK	58
3.6	KONKORDANZ DER PRÄ- UND INTRAOPERATIVEN MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDE	60
3.7	EINFLUSS DER ANTIBIOTIKA AUF DIE DETEKTIONSRATE	63
4	DISKUSSION	64
4.1	DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT DER KULTUREN DER SYNOVIALFLÜSSIGKEIT	65
4.2	VERGLEICH DER DETEKTIONSRATE DER MIKROBIOLOGIE DER PRÄ- UND INTRAOPERATIVEN DIAGNOSTIK	66
4.3	VERGLEICH DER DETEKTIONSRATE DER MIKROBIOLOGISCHEN UND NICHT-MIKROBIOLOGISCHEN DIAGNOSTIK	70
4.4	EINFLUSS DER ANTIBIOTIKA-THERAPIE AUF DIE MIKROBIOLOGISCHE DIAGNOSTIK	72
4.5	KONGRUENZ DER PRÄ- UND INTRAOPERATIVEN MIKROBIOLOGISCHEN BEFUNDE	74
4.6	LIMITATIONEN	76
5	AUSBLICK UND SCHLUSSFOLGERUNG	78
	LITERATURVERZEICHNIS	80
	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	90
	LEBENS LAUF	91
	DANKSAGUNG	92

Abkürzungsverzeichnis

AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeon
ADLF	Alpha Defensin Lateral Flow
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CFU	Colony-forming unit
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Deoxyribonucleic acid
EDTA	Ethylendiamintetra-Essigsäure
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EPS	Extrazellulären polymeren Substanzen
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPF	High power field
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICM	International Concensus Meeting
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL	Interleukin
KBE	Koloniebildende Einheit
LE	Leukozyten-Esterase
MRSA	Methicillin resistenter Staphylococcus aureus
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerasen Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PJI	Periprosthetic joint infections
PMMA	Poly-Methyl-Methacrylat
PMN	Polymorph neutrophile Granulozyten
PPI	Periprothetische Infektionen
SCV	Small colony variants
TEP	Total-Endoprothese

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Bikondyläre Prothese	13
Abb. 2 Achsengeführte TEP	13
Abb. 3 Teilgekoppelte TEP.....	13
Abb. 4 Komponenten Hüft-TEP	14
Abb. 5 Bipolare / Duokopf-Prothese	14
Abb. 6 Illustration eines Biofilms auf der Prothesen-Oberfläche	16
Abb. 7 Definitonskriterien der PPI.....	21
Abb. 8 (Chirurgischer) Therapie-Algorithmus bei periprothetischen Infektionen	32
Abb. 9 Übersicht der aus- und eingeschlossenen Patientenfälle für die Analyse	46
Abb. 10 Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der präoperativen Gelenkspunktion.....	47
Abb. 11 Prozentuale Verteilung der verursachenden PPI-Erreger.....	48
Abb. 12 Verteilung des zeitlichen Auftretens der PPI anhand Primär- vs. Revisionsprothese	49
Abb. 13 Einfluss vorheriger Antibiotika-Therapie und ermittelter Erreger	51
Abb. 14 Übersicht der Detektionsraten nach Erreger-Klassifikation und Zeitpunkt der Infektion	54
Abb. 15 Detektionsrate in Prozent für hoch- und niedrig-virulente Erreger	55
Abb. 16 Detektionsrate in Prozent der prä- und intraoperativen Diagnostik nach Unterteilung der einzelnen Organismen (-gruppen)	56
Abb. 17 Prozentualer Anteil der ermittelten (Dis-) Konkordanzen für die prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde.....	61

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Diagnostische Kriterien für PPI	19
Tab. 2 Übersicht der Klassifikation der periprothetischen Infektionen.....	23
Tab. 3 Zusammenfassung der erhobenen Daten für jeden Patientenfall	36
Tab. 4 Übersicht der Erreger-Klassifikation.....	40
Tab. 5 Detektionsrate präoperativer diagnostischer Methoden	52
Tab. 6 Detektionsrate intraoperativer diagnostischer Methoden	52
Tab. 7 Detektionsrate einzelner Pathogene	57
Tab. 8 Detektionsrate der unterschiedlichen mikrobiologischen Untersuchungen für die einzelnen Erreger (-gruppen)	58
Tab. 9 Detektionsrate der unterschiedlichen nicht-mikrobiologischen Untersuchungen für die einzelnen Erreger (-gruppen)	60
Tab. 10 Konkordanz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Resultate.....	62
Tab. 11 Detektionsraten sowie (Dis-) Konkordanz der präoperativen und intraoperativen mikrobiologischen Diagnostik bzw. Resultate und Anteil hoch- und niedrig-virulenter Erreger in den Fällen mit oder ohne Antibiotika	63
Tab. 12 Übersicht relevanter Studien zur Konkordanz prä- und intraoperativer Mikrobiologie-Befunde und deren ermittelte Konkordanz in Prozent	75

Abstract (Deutsch)

Einleitung

Periprothetische Infektionen (PPI) stellen eine diagnostische sowie therapeutische Herausforderung dar, wobei das entsprechende Vorgehen vom jeweils verursachenden Erreger abhängt. Es fand eine Überprüfung der Detektionsrate der einzelnen Pathogene in den unterschiedlichen diagnostischen Verfahren sowie die Konkordanz der Kulturen der präoperativen Synovialflüssigkeit und der intraoperativen Proben während der Revisionsoperation in Fällen mit PPI statt.

Methodik

Es wurde eine retrospektive Analyse sämtlicher Kultur-positiven PPI, die im Zeitraum von Februar 2011 bis August 2018 am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin behandelt worden sind, durchgeführt. Voraussetzung war das Vorliegen von mikrobiologischen Befunden der präoperativen Punktion (Synovialflüssigkeit) sowie der intraoperativen Proben (periprothetisches Gewebe, Synovialflüssigkeit und Sonikationsflüssigkeit). Für niedrig-virulente Erreger wurde ein signifikantes Wachstum definiert, wenn dieser Erreger in mindestens 2 Proben detektiert wurde oder mehr als 50 KBE/ml in der Sonikationsflüssigkeit aufwies. Für hoch-virulente Organismen oder Patienten mit vorheriger Antibiotika-Behandlung wurde jeglicher Nachweis in den Kulturen als positiv gewertet. Es wurde die Positivitäts- und Detektionsrate der präoperativen und intraoperativen diagnostischen Tests ermittelt. Zudem erfolgte die Erhebung der Konkordanz der prä- sowie intraoperativen Kultivierungsbefunde.

Ergebnisse

Es wurden 167 Kultur-positive PPI-Fälle (76 Hüft- und 91 Kniegelenke) eingeschlossen. Koagulase-negative Staphylokokken (n=55, 33%), *Staphylococcus aureus* (n=34, 20%) und Streptokokken (n=21, 13%) waren die am häufigsten vorkommenden Erreger. In 49 Fällen wurden vor der Gelenkpunktion und/oder der Operation ein Antibiotikum verabreicht. Der Erreger-Nachweis gelang durch die präoperative Punktion in 110 und anhand der intraoperativen Proben in 153 Fällen (66 vs. 92%, p-Wert: < 0.0001). Übereinstimmende Ergebnisse der präoperativen und intraoperativen Kultur-Befunde

bestanden in 87 Fällen (Konkordanz 52%). In 14 Fällen (8%) konnte der Erreger ausschließlich präoperativ ermittelt, in 57 Fällen (34%) konnte das Pathogen ausschließlich intraoperativ detektiert werden. Die Detektionsrate war signifikant besser in den intraoperativen als in den kumulativen präoperativen Kulturen für niedrig-virulente vs. hoch-virulente Erreger (40% vs. 94%, p-Wert: < 0.0001), Misch- vs. Monoinfektionen (59% vs. 100%, p-Wert: 0.0072), bei verzögerten und Spät-Infektionen (> 3 Monate) vs. Frühinfektionen (< 3 Monate) (64% vs. 92%, p-Wert: < 0.0001). Es ließ sich keine signifikante Differenz der Detektionsrate bei dem Vergleich der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde für hoch-virulente Erreger (85% vs. 89%, p-Wert: 0.6555) und Früh-Infektionen (< 3 Monate, 73% vs. 91%, p-Wert: 0.240) feststellen.

Schlussfolgerung

Da die Konkordanz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Resultate nur 52% beträgt, sollte das chirurgische sowie die antimikrobielle Behandlung nicht alleine auf den Ergebnissen der präoperativen Synovialflüssigkeit basieren. In 38% der Fälle wurden zusätzliche Erreger durch die intraoperative Diagnostik ermittelt.

Abstract (English)

Background

Periprosthetic joint infections (PJI) are a surgical and antimicrobial challenge, whereas the final therapeutic approach depends on the causative pathogen. The detection rate of each diagnostic method and the concordance of preoperative synovial fluid and intraoperative samples - harvested during revision surgery in patients with PJI - was assessed.

Methods

A retrospective analysis of PJI cases treated from February 2011 to August 2018 at the department for musculoskeletal surgery of the Charité-University Medicine Berlin, was conducted. Culture results from preoperative (synovial fluid) and intraoperative samples (periprosthetic tissue, synovial or sonication fluid) were available. For low-virulent pathogens significant growth was considered, if the identical pathogen grew in at least two samples or > 50 CFU/ml sonication fluid. For high-virulent pathogens or patients under antimicrobials, any growth was considered positive. The pathogen detection rate in preoperative and intraoperative cultures was determined and compared in different subgroups. Also, the concordance of pre- and intraoperative cultures was compared.

Results

Overall, 167 culture-positive PJI cases (76 hip and 91 knee joints) were included. Coagulase-negative staphylococci (n=55, 33%), *Staphylococcus aureus* (n=34, 20%) and streptococci (n=21, 13%) were the most common pathogens. The pathogen(s) grew in preoperative synovial fluid in 110 cases and in intraoperative samples in 153 cases (66% vs. 92%, p-value: < 0.0001). 49 patients received antibiotics prior joint aspiration and/or surgery. Congruent results of preoperative and intraoperative cultures were found in 87 cases (concordance 52%). In 14 cases (8%) the pathogen was only detected preoperatively. In 57 cases (34%) the pathogen was only found intraoperatively. Detection rate was significantly better in intraoperative compared to preoperative cultures in low- to high-virulent pathogens (40% vs. 94%, p-value: < 0.0001), polymicrobial to mono-bacterial infections (59% vs. 100%, p-value: 0.0072),

and delayed/late (> 3 months) to early PJI (< 3 months) (64% vs. 92%, p-value: < 0.0001). There was no significant difference in terms of detection rates of the pre- and intraoperative microbiological results for high-virulent pathogens (85% vs. 89%, p-value: p-Wert: 0.6555) and in early postoperative PJI (< 3 months, 73% vs. 91%, p-value: 0.240).

Conclusions

As concordance of preoperative and intraoperative microbiological results was only 52%, surgical and antimicrobial treatment should not be selected based on preoperative synovial fluid cultures only. An additional pathogen was found intraoperatively in 38%.

1 Einführung

1.1 Hüft- und Knie-Endoprothetik

Der Gelenkersatz ist zweifelsfrei eine der zahlreichen Erfolgsgeschichten der Medizin, welche heutzutage den effektivsten Behandlungsansatz beim Arthrose-bedingten Gelenkverschleiß darstellt (6). Die Anfänge der Arthroplastik gehen auf den Berliner Chirurgen Themistocles Gluck (1853 - 1942) zurück, welcher bereits im Jahre 1890 in Berlin den ersten totalen Gelenkersatz vornahm. Dieser Gelenkersatz bestand aus Elfenbein mit Kolophonium sowie Gips als Knochenzement, jedoch scheiterte dieses Vorhaben unter anderem aufgrund nachfolgender Gelenkinfektionen (7).

Angesichts der gewünschten langen Verweildauer der Endoprothesen und dem gleichzeitigen Anspruch nach großer Abrieb- und Dauerfestigkeit, Oberflächenstabilität sowie verbesserter Biokompatibilität werden heutzutage Materialien mit entsprechend hoher Haltbarkeit verwendet. Die Prothesen setzen sich vor allem aus Kobalt-Chrom- oder Titan-Legierungen zusammen und besitzen als Gleitpaarung Kombinationen aus Kobalt-Chrom, Kunststoff (Polyethylene) oder Keramik. Darüber hinaus ist für die Gelenkstabilität und Belastbarkeit der Endoprothese die Implantat-Knochen-Verbindung (sog. Verankerung) für das letztendliche postoperative Gesamtergebnis von entscheidender Bedeutung. Hier wird zwischen zementierten und nicht-zementierten Verankerungen unterschieden. Die zur Zementierung genutzte Substanz ist ein Kunststoff Polymer aus Poly-Methyl-Methacrylat (PMMA). Bei der zementfreien Verankerung kommt es wegen besonderen Oberflächenbeschaffenheit bzw. -beschichtung der eingesetzten Materialien zu einer sekundären Fixation der Prothese durch knöchernes An- und Einwachsen. Ob eine zementierte oder zementfreie Endoprothese implantiert wird, hängt sowohl von individuellen Faktoren des Patienten wie z.B. Alter, Komorbiditäten, Knochenqualität und Allergien (3, 6, 8) als auch von der Fähigkeit und Präferenz des Chirurgen ab.

Die aktuellsten Daten des Statistischen Bundesamt belegen, dass im gesamten Jahr 2017 in Deutschland circa 238.000 endoprothetische Hüft- (OPS-Schlüssel 5-820) und circa 191.000 Knie-Implantationen (OPS-Schlüssel 5-822) durchgeführt wurden (9).

Die Population mit dem höchsten Anteil an Implantationen betrifft die Altersgruppe der 75- bis 80-jährigen. Im gleichen Jahr (2017) wurden circa 36.000 Hüft- (OPS-Schlüssel 5-821) und rund 25.000 Knie-Revisionseingriffe (OPS-Schlüssel 5-823) vorgenommen (6, 9). International gesehen, hat Deutschland eine der höchsten Eingriffsraten für Knie- (206 pro 100.000 Einwohner) sowie Hüft-Implantationen (299 pro 100.000 Einwohner). Im Allgemeinen ist auch in den übrigen OECD Ländern eine Zunahme der Erst- sowie Revisionseingriffe für Knie- und Hüft-Gelenke festzustellen. In diesem Zusammenhang ist seit dem Jahr 2000 ein Anstieg der Implantationen für Hüft-Endoprothesen um circa 30% und für Knie-Endoprothesen um circa 50% festgestellt worden. Hintergrund dafür sind der demographische Wandel in der Gesellschaft und nicht-demographische Faktoren wie steigende Prävalenz und Diagnose von Arthritis, Arthrose und Adipositas (10-13).

Die Hauptindikation für die Implantation einer Endoprothese ist eine symptomatische und radiologisch nachgewiesene (primäre oder sekundäre) Gon- oder Coxarthrose, welche sich durch konservative Maßnahmen nicht mehr weiter erfolgreich behandeln lässt. Zudem stellen die dislozierten Schenkelhalsfrakturen, Achsenfehlstellungen, osteoporotische Veränderungen, chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankungen oder die Gefahr von Frakturen infolge von Metastasen oder Karzinomen in Gelenksnähe eine Indikationsstellung für eine Knie- oder Hüftprothese dar (3, 8).

Grundsätzlich besteht eine Knie-Endoprothese aus einer Tibia- sowie Femur-Komponente, welche den Ersatz der jeweiligen Kondylen darstellt. Zwischen den beiden Komponenten befindet sich ein Inlay aus Polyethylen, welches als Gleitfläche dient. Zudem wird zwischen einer Teil- und einer Total-Endoprothese (TEP) unterschieden. Zu den Teil-Endoprothesen zählen die unikondylären (sog. Schlitten-Prothesen) oder femoropatellaren Knie-Endoprothesen. Die TEP werden in Oberflächen-Prothesen (ungekoppelt) (Abb. 1), teilgekoppelte (Abb. 3) und gekoppelte (achsengeführte) Implantat-Systeme (Abb. 2) unterteilt (jeweils mit und ohne patellofemorale Ersatz). Welches TEP Implantat-System notwendig ist, hängt von der Suffizienz des Bandapparates ab (3, 14, 15).



Die herkömmlichen Hüft-Endoprothesen bestehen aus den folgenden vier Komponenten (Abb. 4): 1.) Hüftpfanne, welche das Acetabulum ersetzt; 2.) Hüftpfannen-Inlay, welches als acetabuläre Gleitfläche dient; 3.) Prothesenkopf, welcher den Ersatz für den ursprünglichen Femurkopf und die femorale Gleitfläche darstellt; 4.) Prothesenschaft, der im Femurschaft verankert ist und auf welchem der Prothesenkopf aufgesteckt ist. In manchen Fällen wird als Acetabulumersatz das Hüftpfannen-Inlay direkt ins ehemalige Acetabulum mit künstlichem Zement fixiert. Neben der TEP gibt es auch noch Hemi-Prothesen, welche in unipolare und bipolare bzw. Duokopf-Prothese (Abb. 5) unterteilt werden können (8, 16).

Abb. 1 Bikondyläre Prothese (1)



Abb. 3 Teilgekoppelte TEP (3)



Abb. 2 Achsengeführte TEP (3)

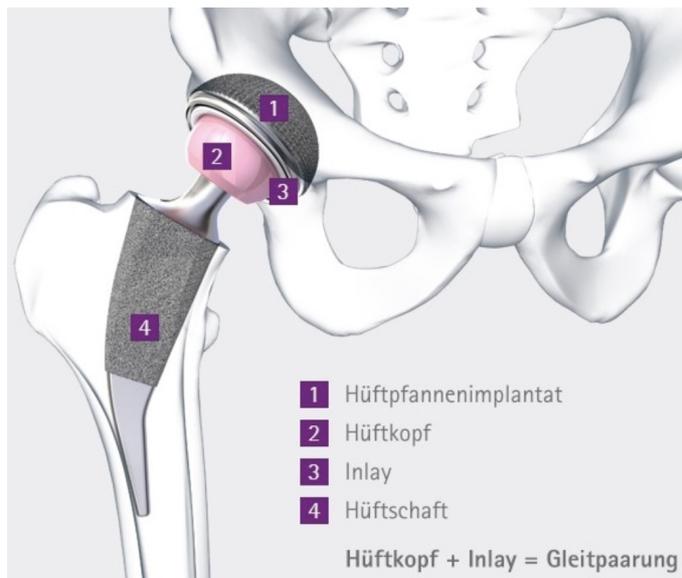


Abb. 4 Komponenten Hüft-TEP (2)

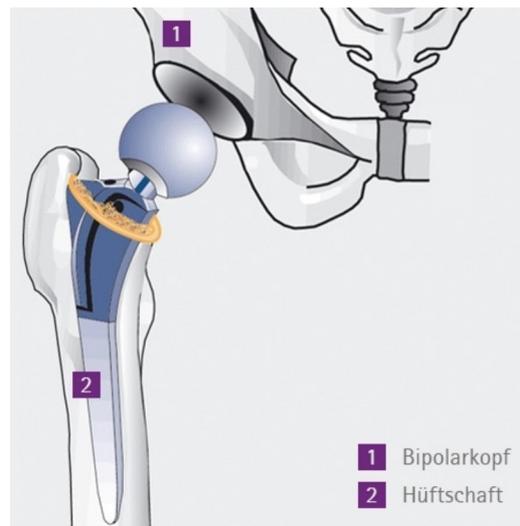


Abb. 5 Bipolare / Duokopf-Prothese (2)

1.2 Periprothetische Infektionen

1.2.1 Inzidenz von periprothetischen Hüft- und Knie-Endoprothesen-Infektionen

Die periprothetischen Infektionen (PPI) stellen neben Prothesenlockerung, Gefäß- oder Nervenverletzungen, periprothetische Frakturen, Thromboembolien, Allergien gegen Prothesenbestandteile im Rahmen der Endoprothesen-Implantation eine schwerwiegende Komplikation dar (6).

Neben einer steigenden Zahl von implantierten Knie- und Hüft-TEPs in den zurückliegenden Jahren wurde ebenso eine wachsende Inzidenz von PPIs bei primär implantierten Endoprothesen beobachtet. Diese wird bei Hüft-/Knie-Endoprothesen mit je 1 - 2% angegeben (17). Am häufigsten ist das Auftreten einer PPI in den ersten zwei Jahren nach der Implantation (17-20). Überdies steigt das Risiko für eine PPI nach einer durchgeführten Revisions-Operation bis auf 15% an (5, 21, 22).

Hintergrund für die steigenden Inzidenzen der PPIs sind unter anderem die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion der beteiligten Erreger, insbesondere von langsam wachsenden und niedrig-virulenten Erregern wie z.B. *Cutibacterium* - früher *Propionibacterium* - Spezies. Des Weiteren ergibt sich durch die verlängerten Standzeiten von Endoprothesen ein höheres akkumuliertes Gesamtrisiko, während der Lebenszeit eine PPI zu erleiden. Ferner beeinflusst auch die älter werdende Gesellschaft sowie die damit einhergehende zunehmende Anzahl von

Komorbiditäten, wie bspw. Diabetes mellitus und Adipositas, die wachsende Zahl von Fällen mit PPIs (17, 23).

1.2.2 Pathogenese der periprothetischen Infektionen

Die Besonderheit von Implantat-assoziierten Infektionen besteht im bakteriellen Biofilm als pathogenetische Grundlage, welcher die Diagnostik und Behandlung dieser Entität maßgebend beeinflusst. Definitionsgemäß ist ein Biofilm eine Gemeinschaft von Bakterien, die an einer Oberfläche haftet. Die Formation eines Biofilms durch Bakterien stellt für sie eine Möglichkeit dar, ihr Überleben in ungünstigen Umgebungsbedingungen (z.B. Angriff durch das Immunsystem des Patienten) aufrechtzuerhalten, indem sie eine mehrschichtige Oberflächenstruktur aus bakterieneigenen Proteinen und einer Matrix bilden. In dieser aus extrazellulären polymeren Substanzen (EPS), Proteinen und extrazellulären DNA bestehenden Matrix sind die Bakterien eingebettet. Dies ermöglicht den beteiligten Bakterien effizient im reduzierten metabolischen Zustand bei den lokal eingeschränkten Umgebungsfaktoren wachsen zu können. Der Biofilm entwickelt sich innerhalb von Minuten bzw. Stunden nach Kontakt mit dem Fremdmaterial und reift über Wochen bis Jahre nach der Implantation aus (24-26).

Die Entstehung des bakteriellen Biofilms lässt sich in die folgenden vier Phasen gliedern: 1) Adhäsion an der Prothesen-Oberfläche: vermittelt durch bakterielle Adhäsine sowie physikalische Kräfte wie bspw. Oberflächenspannung, Hydrophobizität und Elektrostatik; 2) beginnende Proliferation der mikrobiellen Erreger: Formierung einer mehrschichtigen Struktur, was als früher Biofilm bezeichnet wird; 3) Biofilm-Reifung: mit Bildung der extrazellulären Matrix durch bakterielle Zell-zu-Zell Kontakte im Form von Wasserkanälen für die Ernährung und Kommunikation untereinander (sog. „*quorum sensing*“ Phänomen); 4) Ablösung der Mikroorganismen aus dem Biofilm: Fortbestehen in ihrer planktonischen Form sowie einem metabolisch aktiveren und schneller teilungsfähigen Zustand (24, 25, 27, 28).

Für die eigentliche Initiierung einer Infektion an der Endoprothese wurde in Tiermodellen berichtet, dass dieser Prozess eine wesentlich geringere Bakterienanzahl

benötigt, als wenn kein Fremdmaterial vorhanden ist (29-31). Zudem ist wegen Vorhandenseins von Fremdmaterial die lokale Immunabwehr aufgrund fehlender Vaskularisation und frustraner Phagozytose eingeschränkt, was die Infektionsanfälligkeit erhöht. Demzufolge ist bereits eine Anzahl von 100 - 1000 Bakterien ausreichend, um eine Infektion auszulösen (29-32). Die Kolonisation und die daraus resultierende Infektion der Endoprothese kann somit perioperativ, hämatogen oder per continuitatem (auf direktem Weg) erfolgen.

Eine weitere Besonderheit der Mikroorganismen im Biofilm, verglichen zu planktonischen Bakterien, ist, dass sie durch ihre geringe Wachstumsrate sowie die Einbettung in die extrazelluläre Matrix vor körpereigenen Antikörpern und Immunzellen geschützt sind und durch Antibiotika nicht vollständig penetriert werden können (Abb. 6). Die Einbettung in der Matrix erschwert den mikrobiologischen Nachweis dieser Mikroorganismen, was in falsch-negativen Befunden resultiert. Überdies ist auch die Therapie durch den geringen Stoffwechsel bzw. die Replikationsrate der Bakterien und die mangelnde Erreichbarkeit durch die Antibiotika erschwert (26, 27). Mikroorganismen, welche mit einer erhöhten Biofilm-Formation assoziiert sind, auch sog. „small colony variants“ (Abk. SCV) genannt, sind bspw. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) und *Escherichia coli* (*E. coli*). Sie weisen eine erhöhte Antibiotika-Resistenzen bzw. eine Toleranz auf Abtötung durch Antibiotika auf (25, 27, 33, 34).

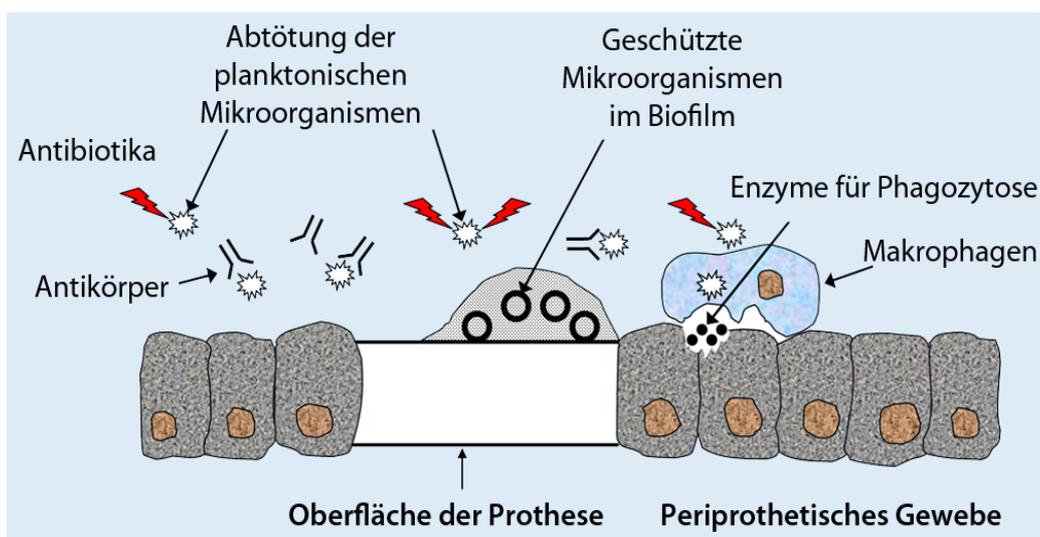


Abb. 6 Illustration eines Biofilms auf der Prothesen-Oberfläche. Bakterien im Biofilm entgehen der natürlichen Immunabwehr sowie der Wirkung von antimikrobiellen Substanzen. Planktonische Bakterien werden eradiziert (5)

1.2.3 Erregerspektrum

Der Großteil der PPI wird durch grampositive Erreger verursacht, in über 50% durch Staphylokokken (35-37). Dabei sind die am häufigsten nachgewiesenen Pathogene die Koagulase-negative Staphylokokken (30-43%). Mehrheitlich wird in dieser Erregergruppe der *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) detektiert, ein Vertreter der Standard-Hautflora. Der hoch-virulente *Staphylokokkus aureus* tritt bei 12 - 23% der PPI von Knie- oder Hüft-Endoprothesen auf. Misch-Infektionen mit Nachweis von multiplen Erregern werden mit 10 - 11% beziffert. Der Anteil der PPI welcher durch Streptokokken verursacht wird, beträgt 9 - 10%. Gramnegative Stäbchen treten in 3 - 6% der Fälle auf. Enterokokken als verursachende Erreger kommen in 3 - 7% der Fälle vor (17, 25). In 2 - 4% der Fälle liegt eine Infektion mit anaeroben Keimen, z.B. *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) vor, welche verglichen zu anderen Erregern nur mit dezenten klinischen Befunden einhergeht (25, 26, 38). Mikroorganismen wie *Corynebacterium* oder *Mycobacterium tuberculosis* treten äußerst selten als Erreger der PPI auf. In gleichem Ausmaß werden Pilzinfektionen in weniger als 1% der Fälle isoliert (24). In etwa 10 - 30% der Fälle wird kein Erreger nachgewiesen. Gründe für diese Varianz können unter anderem die unterschiedliche Interpretation von positiven mikrobiologischen Resultaten sein, d.h. ob diese als Kontamination (falsch-positiv) oder richtig-positiv gewertet wurden. Ebenfalls hat entscheidenden Einfluss, welche mikrobiologische Nachweis-Methoden in den jeweiligen Studien angewandt wurden. Durch Bildung eines bakteriellen Biofilms auf der Prothesen-Oberfläche ohne ausgeprägte Involvierung des umliegenden Gewebes können konventionelle mikrobiologische Methoden mit Untersuchung von Gewebe oder Synovialflüssigkeit bei der Erreger-Detektion versagen und falsch-negative Befunde verschulden (5, 17, 24, 26).

Die Erreger, welche insbesondere die postoperativen Früh- sowie hämatogenen Spät-Infektionen hervorrufen, sind in über 60% der Fälle der *S. aureus* sowie die aeroben gramnegativen Bakterien (39). Im Zusammenhang mit verspäteten (low-grade) PPIs werden primär die niedrig-virulenten KNS und Cutibacterien beobachtet (5, 26, 40). Die Differenzierung dieser low-grade Infektionen von aseptischen Lockerungen ist problematisch. Dies basiert darauf, dass bei low-grade Infektionen keine oder nur geringe Infektionszeichen oder lediglich persistierende Gelenkschmerzen auftreten.

Demzufolge werden durch die herkömmlichen diagnostischen Methoden low-grade Infektionen übersehen und erhalten von vornerein keine adäquate Behandlung, was den weiteren Therapieverlauf verkompliziert (17, 27, 37, 40).

1.2.4 Risikofaktoren für periprothetische Infektionen

Das Risiko eine PPI zu erleiden, wird mit einer Reihe von Komorbiditäten seitens des Patienten sowie mit (post-) operativen-spezifischen Faktoren in Verbindung gebracht. In diesem Kontext ist vor allem die Adipositas (BMI >35), Diabetes mellitus, Mangelernährung, allogene Bluttransfusion bei Anämie, Rheumatoide Arthritis, immunsuppressive Erkrankungen (z.B. HIV, Hepatitis C) und Einnahme von Immunsuppressiva (z.B. Glucocorticoide, Chemotherapeutika), Tabakkonsum, bestehende urogenitale oder pulmonale Infekte und die MRSA Kolonisierung zu erwähnen. Zusätzlich ist eine verlängerte Operationszeit, welche auch durch eine Adipositas bedingt sein kann, mit dem Risiko einer PPI assoziiert. Darüber hinaus tragen postoperative Faktoren, wie bspw. oberflächliche Wundinfektion, Hämatombildung, Wund-Drainage und Wund-Dehiszenz zum PPI-Risiko bei (26, 41, 42).

1.2.5 Definition

Eine international allgemeingültige Definition bzw. Richtlinie zur Diagnostik für periprothetische Infektionen (PPI) besteht bis zum heutigen Tag nicht. Das letzte internationale Konsensus-Treffen (International Consensus Meeting [ICM]) für muskuloskeletale Infektionen fand in Philadelphia im Juli 2018 statt. Unter den Delegierten gab es mit lediglich 67%iger Zustimmung eine Einigung auf die in Tab. 1 (43) dargestellten Kriterien zur Diagnose einer PPI. Die empfohlenen Kriterien ergaben eine Sensitivität von 97,7% (95% Konfidenz-Intervall, 94,7%-99,3%) und eine Spezifität von 99,5% (95% Konfidenz-Intervall, 97,3%-99,99%) für die Diagnosestellung einer Untergruppe von PPI. Neuerungen der diagnostischen Kriterien bestehen dahingehend, dass nun ebenso Marker in der Synovialflüssigkeit (Alpha-Defensin und Leukozyten Esterase) und im Serum (D-Dimer) als Minor-Kriterien enthalten sind. Die vorgeschlagenen Kriterien sollen ermöglichen, dass Früh-Infektionen (< 6 Wochen von Symptomen) zeitnaher detektiert werden (erhöhte Sensitivität) und die Diagnostik von

Spät-Infektionen (> 6 Wochen von Symptomen) optimiert wird (43, 44). Zusammenfassend soll es dadurch einfacher werden, bereits in der präoperativen Untersuchung eine PPI zu diagnostizieren. Kritik dieser neu implementierten Kriterien bestehen darin, dass diese nur auf validierten retrospektiven Studien mit chronischen Prothesen-Infektionen beruhen. Zudem sind die Kriterien für die Diagnose von low-grade Infektionen (z.B. verursacht durch Cutibakterien oder Koagulase-negative Staphylokokken) sowie zur Diskriminierung von Infektionen zu Kristall-Arthropathien, entzündlichen Arthropathien, Umgebungsreaktionen und bei Patienten unter Antibiotika-Therapie nicht geeignet (43, 44).

HAUPTKRITERIEN (zumindest eine der folgenden)		BEFUND		
2 positive Ergebnisse des gleichen Erregers in konventionellen Kultivierungsmethoden		infiziert		
Fistel mit einer Verbindung zum Gelenk oder Visualisierung der Prothese				
NEBENKRITERIEN	GRENZWERT		PUNKTE	BEFUND
	AKUT [€]	CHRONISCH		
Serum CRP (mg/L) <u>oder</u> D-Dimer	100 unbekannt	10 860	2	Kombinierte prä- und intraoperative Punktzahl: ≥ 6 infiziert 3 bis 5 Pkt. nicht eindeutig* < 3 Pkt. nicht infiziert
Erhöhte BSG (mm/h)	-	30	1	
Erhöhte Leukozyten in der Synovialflüssigkeit (Zellen/μL) <u>oder</u> Leukozyten-Esterase <u>oder</u> Alpha-Defensin positiv	10.000 ++ 1,0	3.000 ++ 1,0	3	
Erhöhter Granulozyten-Anteil (PMN) (%)	90	70	2	
Ein positiver Kultur-Nachweis			2	
Positive Histologie			3	
Intraoperativer Eiter [¥]			3	

Tab. 1 Diagnostische Kriterien für PPI, ICM 2018 €: diese Kriterien wurden niemals bei akuten Infektionen validiert ¥: irrelevant bei verdächtigen ungünstigen lokalen Gewebsreaktionen *Berücksichtigung weiterer molekularer Diagnostik, z.B. Next-Generation-Sequencing

Das bewährte diagnostische Verfahren der Sonikation, welches speziell die Detektion von Biofilm-Bakterien ermöglicht, wurde dagegen als Kriterium nicht berücksichtigt. Die für die Erarbeitung der neuen diagnostischen Kriterien beruhen ausschließlich auf Studien, die konventionelle Kultivierungsmethoden anwendeten (43, 44).

Des Weiteren werden in den 2018 aktualisierten ICM-Empfehlungskriterien weiterhin Entzündungsparameter im Serum (z.B. Leukozytenzahl, CRP) sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) miteinbezogen. Diesbezüglich ist zu erwähnen, dass diese Labor-Parameter zwar wegweisend sein können, aber bei low-grade Infektionen nicht erhöht sein müssen und zudem nicht spezifisch sind (5, 45).

Neben den bei der ICM 2018 neu aktualisierten Definitionskriterien bestehen noch weitere Definitionskriterien der PPI, welche sich an den Empfehlungen der Stiftung PRO-IMPLANT (Pocket Guide Version 9: Stand: Oktober 2019 von N. Renz, A. Trampuz) orientieren (25, 26, 46). Gemäß dieser Definition gilt beim Vorliegen einer der in Abb. 7 (4) aufgeführten Kriterien die PPI als gesichert.

Der Grenzwert für die erhöhte Leukozytenzahl bzw. Granulozyten-Anteil in der Synovialflüssigkeit liegt bei den Kriterien der Stiftung PRO-IMPLANT bei $> 2000/\mu\text{l}$ Leukozyten bzw. $> 70\%$ Granulozyten, welcher in Studien die höchste Sensitivität bzw. Spezifität aufwies (47-49). Des Weiteren wird zum mikrobiologischen Erreger-Nachweis die Sonikation berücksichtigt, mit welcher die Bakterien nach Ablösung des Biofilms von der Endoprothesen-Oberfläche detektiert werden (27, 50-53).

Untersuchung	Kriterium	Sensitivität	Spezifität
Klinik	Fistel <u>oder</u> Eiter um die Prothese ^a	20-30%	100%
Leukozytenzahl im Punktat^b	>2000/µl Leukozyten <u>oder</u> >70% Granulozyten (PMN)	≈90%	≈95%
Histologie	Entzündung im periprothetischen Gewebe ^c	73%	95%
Mikrobiologie	Erregernachweis in <ul style="list-style-type: none"> • Synovialflüssigkeit <u>oder</u> • ≥2 Gewebeproben^d <u>oder</u> • Sonikat ≥ 50 Kolonien/ml^e 	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

Abb. 7 Definitonskriterien der PPI, PRO-IMPLANT-Foundation (4)

- a) Bei der Metall-Metall Gleitpaarung kann Eiter durch Abrieb simuliert werden („Pseudopus“), die Leukozytenzahl ist normal oder erhöht (Metalldebris sichtbar)
- b) Bei rheumatischer Arthropathie, Luxationen, periprothetischer Fraktur, Vorliegen einer Fistel und 6 Wochen postoperativ nicht verwendbar. Die Leukozytenzahl sollte innerhalb von 24h bestimmt werden (Mikroskopie oder automatisierte Auszählung); geronnene Proben werden mit 10µl Hyaluronidase versetzt
- c) Entspricht Typ 2 oder 3 nach Krenn und Morawietz (≥ 23 Granulozyten / 10 HPF)
- d) Bei hoch-virulenten Erregern (z.B. S. aureus, E. coli, Streptokokken) oder Patienten unter Antibiotika ist der Nachweis in einer Gewebeprobe signifikant
- e) Unter Antibiotika-Therapie, bei S. aureus und Anaerobiern können schon < 50 Kolonien/ml relevant sein

1.2.6 Klassifikation

Die Endoprothese ist während der gesamten Liegedauer für eine Infektion gefährdet. Sie kann zum Zeitpunkt der Implantation (perioperativ) sowie Jahre danach sekundär durch hämatogene Streuung oder kontinuierliche Ausbreitung von infektiösen angrenzenden Strukturen infiziert werden. Lediglich eine geringe Anzahl an Bakterien (100 - 1000) ist dafür bereits ausreichend. Zum einen wird die PPI danach klassifiziert, zu welchem Zeitpunkt es nach der Prothesen-Implantation erstmalig zum Auftreten klinischer Symptome kommt. Zum anderen nach der Dauer der klinischen Beschwerden oder dem Infektionsweg (perioperativ, hämatogen, per continuitatem) (5). Die Tab. 2 gibt einen Überblick der Klassifizierung bei PPI (4).

Es wird die akute (< 3 Wochen Symptombdauer) und chronische (\geq 3 Wochen Symptombdauer) Protheseninfektion unterschieden. Eine akute Infektion kann zu jedem Zeitpunkt auch Jahre nach der Implantation durch eine hämatogene Besiedelung auftreten. Akute Protheseninfektionen gehen meist mit Symptomen wie Schmerzen, Fieber, gerötetem sowie geschwollenem Gelenk einher und zeigen neuauftretende Wundsekretionen oder postoperative Wundsekretionen, die länger als 7 - 10 Tage andauern. Es ist davon auszugehen, dass diese Akut-Infektionen mehrheitlich durch hoch-virulente Erreger (z.B. *S. aureus*, gramnegative Bakterien [*E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa*]) verursacht werden. Chronische Infektionen treten üblicherweise verzögert (low-grade), d.h. 3 - 24 Monate oder spät, d.h. > 24 Monate postoperativ auf (siehe unten). Die Betroffenen klagen zumeist über persistierende oder aggravierende Gelenkschmerzen. Mitunter liegt eine Prothesenlockerung oder Fistel vor. Niedrig-virulente Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken (z.B. *S. epidermidis*), *Cutibacterium acnes* bedingen des Öfteren diese chronischen Protheseninfektionen (5, 24). Kontinuierliche Infektionen („per continuitatem“) werden durch eine umliegende Haut- oder Weichteilinfektion, eine septische Arthritis oder Osteomyelitis verursacht (25).

Eine andere Kategorisierung teilt die PPI in eine Frühinfektion (< 3 Monate postoperativ), verzögerte Infektion (sog. low-grade Infektion, > 3 - 24 Monate postoperativ) und Spätinfektion (> 24 Monate postoperativ) ein (25). Frühinfektionen entsprechen den Charakteristika der akuten Infektionen. Verzögerte Infektionen können bspw. postoperativ persistierende Schmerzen zeigen. Spätinfektionen präsentieren sich mit plötzlich einsetzender klinischer Symptomatik bei zuvor völliger Beschwerdefreiheit. Sie werden durch einen anderen Infektionsort im Körper verursacht (u.a. Haut, Mundhöhle, Harnwege, Lunge, Darm). Durch eine Bakteriämie ausgehend vom prothesenfernen Infekt-Fokus können die Bakterien aus dem Blut in die Synovialflüssigkeit gefiltert werden und somit auf hämatogenem Weg die Prothese infizieren (5, 17, 27, 41).

	Symptomdauer	Symptombeginn nach der Implantation
Akut	< 3 Wochen	< 4 Wochen postoperativ
Chronisch	≥ 3 Wochen	≥ 4 Wochen postoperativ (üblicherweise 3 Monate bis 3 Jahre postoperativ)

Tab. 2 Übersicht der Klassifikation der periprothetischen Infektionen

1.3 Diagnostik bei periprothetischen Infektionen

Die korrekte prä-/intraoperative Diagnosestellung der PPI trägt maßgeblich dazu bei, eine akkurate Therapie zu wählen. Die aus der PPI resultierenden ökonomischen Folgekosten für die weitere Behandlung, die dauerhafte Funktionseinschränkung des Gelenks sowie die monate- bis jahrelange damit einhergehende Therapie- und Leidenszeit für die betroffenen Patienten machen es notwendig, bei der umfangreichen vorhandenen Auswahl von diagnostischen Methoden eine zuverlässige Vorgehensweise zu identifizieren (41, 54).

Das aktuell meist verwendete sowie empfohlene Vorgehen bei PPI basiert auf einem multidiagnostischen Ansatz. Zum einen auf der Kombination von klinischen Zeichen, z.B. Fistelbildung, Wunddehiszenz, Schmerzen, lokale Entzündungszeichen und einer eingeschränkten Beweglichkeit. Zum anderen auf Laboruntersuchungen aus dem Blut sowie der Synovialflüssigkeit, mikrobiologischen Befunden und histologischen Ergebnissen des periprothetischen Gewebes. Hinzukommend erfolgt ebenso die radiologische Beurteilung des betroffenen Gelenks, um aseptische Gründe (z.B. Dislokation, periprothetische Frakturen) von septischen Ursachen für das Implantat-Versagen zu differenzieren und eine Komponenten-/Prothesenlockerung zu identifizieren (26).

1.3.1 Systemische Marker

Die Entzündungsparameter im Blut, z.B. Leukozytenzahl, C-reaktives Protein (CRP) Wert, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Interleukin (IL) 6 und Procalcitonin (PCT) ermöglichen es nicht, eine PPI nachzuweisen oder auszuschließen. Sie sind postoperativ meist erhöht und können auch bei entzündlichen Arthritiden erhöht sein. Dementsprechend sind sie wenig spezifisch und korrelieren schlecht mit dem Vorhandensein einer PPI (55).

Die Verwendung des Leukozyten-Wertes aus dem Blut für die Diagnose der PPI ist nicht empfohlen und wies lediglich eine Sensitivität von 45% und Spezifität von 87% auf (56).

Der CRP-Wert kann im Rahmen von low-grade Infektionen sowie bei länger bestehenden Fisteln normwertig sein, daher schließt ein normaler Wert eine Infektion nicht aus. In einer von Berbari et al. durchgeführten Meta-Analyse zu inflammatorischen Entzündungswerten zur Diagnose der PPI ergab sich für den CRP-Wert eine akkumulierte Gesamt-Sensitivität von 88% und Spezifität von 74%. Der meist verwendete Cut-Off-Wert in den Studien lag für CRP bei > 10mg/l (56).

Die für die BSG angegebene Sensitivität betrug 75% und die Spezifität 70%, bei einem am häufigsten verwendeten Grenzwert von 30mm/h (26, 56). Die Kombination von CRP-Wert (Grenzwert: > 10mg/l) und BSG (Grenzwert: 30mm/h) wies zwar eine sehr gute Sensitivität von 96%, jedoch eine mäßige Spezifität von 56% auf (57). Daraus ableitend kann gesagt werden, dass bei zugleich erhöhtem CRP und BSG Wert der Verdacht der PPI besteht, woraufhin eine Knie-Punktion für die weitere Diagnostik veranlasst werden sollte. Bei durch Cutibakterien verursachten PPI - typischen low-grade Infektionen - konnte jedoch gezeigt werden, dass der CRP-Wert nur in der Hälfte der Fälle erhöht war (58).

Der Entzündungswert Interleukin-6 (IL-6), welcher verglichen zum CRP noch frühzeitiger im Blut messbar ist und postoperativ schneller auf seinen Normwert zurückkehrt, ist in der Literatur mit einer 81% bis 97%igen Sensitivität und 77% bis 91%igen Spezifität (Grenzwert: 9-12pg/ml) angegeben (56, 59). IL-6 könnte sich

demzufolge bei Frühinfekten oder in der akuten Phase bei hämatogenen Infektionen bewähren. Trotz allem bestehen für den IL-6 Wert diagnostische Einschränkungen. Nachteilig zeigt sich, dass der IL-6 Wert kein spezifischer Test bei bakteriellen Infektionen ist, sondern ebenfalls bei einem Trauma oder chronischen inflammatorischen Erkrankungen erhöht ist (60).

Ein weiterer Serum-Marker ist PCT. Dieser kommt üblicherweise als Verlaufsparemeter unter Antibiotika-Therapie bei Sepsis oder Pneumonie zum Einsatz. Er spielt aufgrund seiner geringen Sensitivität 33% (Spezifität 98%) und großen Variabilität in der Diagnostik der PPI keine Rolle (24, 61).

Das in die ICM-2018-Diagnosenkriterien der PPI neu aufgenommene D-Dimer ist ein Produkt der Fibrinolyse und wird bisher überwiegend in der Diagnostik der Thrombosen/Thromboembolien verwendet. Entzündungen gehen gewöhnlich mit einer Erhöhung des D-Dimer Wertes einher. In einer Studie mit Primär- und Revisions-Eingriffen (Grenzwert 850 ng/ml) wurde eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 93% ermittelt (62). Zudem besteht ein Vorteil darin, dass sich der D-Dimer Wert binnen zwei Tage postoperativ wieder normalisiert (63). Es sind weitere klinische Daten mit größeren Kohorten für D-Dimer in der PPI Diagnostik notwendig, um seinen Stellenwert adäquat zu beurteilen.

Hinsichtlich der Resultate der genannten Tests ist anzumerken, dass diese maßgeblich davon abhängig sind, welche Definitionskriterien für eine PPI in den Studien verwendet wurden. Bis vor dem letztjährigen ICM-2018 waren mehrheitlich die Definitionskriterien der MSIS (Musculoskeletal Infection Society) akzeptiert (64). Kritik besteht darin, dass bei der Anwendung von zu wenig sensitiven Definitionskriterien - entsprechend den der MSIS - vorwiegend Infektionen mit hoch-virulenten Erregern ermittelt werden, jedoch niedrig-virulente Organismen (z.B. *C. acnes* oder KNS [low-grade Infektionen]) nicht detektiert werden. Daraus resultieren höhere Sensitivitäten sowie Spezifitäten der Tests und es werden ausschließlich eindeutige Infektionen als septisch bewertet. Für die schwierig zu diagnostizierenden Infektionen, welche typischerweise mit geringen klinischen Zeichen einer Infektion einhergehen, wurde der Stellenwert der Tests kaum untersucht. Eine deutlich geringere Sensitivität ist hier zu erwarten.

1.3.2 Analyse der Synovialflüssigkeit

Einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik nimmt die prä- bzw. intraoperative Gelenkspunktion und die nachfolgende mikrobiologische sowie zytologische Untersuchung der Synovialflüssigkeit ein. Die Kultivierung der Gelenksflüssigkeit kann ausschließlich planktonische Bakterien erfassen und kann insbesondere bei chronischen low-grade Infektionen zu falsch negativen Ergebnissen führen, da die PPI verursachenden Bakterien sich im Biofilm und nicht in der Gelenksflüssigkeit befinden (65).

Die präoperative zytologische Untersuchung der Synovialflüssigkeit auf die Leukozyten-Zahl sowie den prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten ergab in diversen Studien eine gute Sensitivität sowie Spezifität. In den Studien wurde jeweils ein unterschiedlicher Grenzwert für die Leukozyten-Zahl (verwendete Grenzbereiche zwischen 1100 - 4200 pro Mikromilliliter) sowie den prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten (verwendete Grenzbereiche zwischen 64% - 80%) für die Diagnosestellung der PPI bei Knie- und Hüftendoprothesen angewandt. Zusammenfassend ergaben sich für die Leukozyten-Zahl Sensitivitäten im Bereich von 84% bis 100% und Spezifitäten zwischen 88% - 98%. Für den prozentualen Anteil der neutrophilen Granulozyten betragen die Sensitivitäten von 84% bis 98% und Spezifitäten zwischen 82% - 98% (47-49, 65-67). Erwähnenswert ist, dass eine Studie von Higuera et al. darlegte, dass der größere Teil der Patienten mit einer PPI eine Leukozyten-Zahl von $> 50.000/\mu\text{l}$ und einen prozentualen Anteil neutrophiler Granulozyten von $> 95\%$ aufwies, wobei auch hier aufgrund der angewandten Definitionskriterien low-grade Infektionen nicht berücksichtigt wurden (68).

Zu bemerken ist, dass Patienten mit inflammatorischen Arthropathien, z.B. rheumatoide Arthritis aus den oben genannten Studien ausgeschlossen wurden und im Allgemeinen bei diesen Erkrankungen ein höherer Grenzwert für die Leukozyten-Anzahl zu erwarten ist (26).

Des Weiteren kann der Leukozyten-Wert bis mindestens 6 Wochen nach der Implantation erhöht sein. Die obigen Leukozyten-/Granulozyten-Grenzwerte entsprechen weitgehend denen von chronischen PPIs, da bei akuten Infektionen sowie bei der Anwesenheit von hoch-virulenten Erregern diese Parameter wesentlich höher sind (47, 69).

Neuartige Marker der Synovialflüssigkeit stellen Alpha-Defensin sowie Leukozyten-Esterase (LE) dar, welche in den neuen diagnostischen Empfehlungen des ICM 2018 berücksichtigt werden. Leukozyten-Esterase ist ein durch neutrophile Granulozyten produziertes Enzym. Dabei spiegelt die Höhe der LE die Menge an Granulozyten wider und kann anhand eines Farbstreifens semiquantitativ abgeschätzt werden. In den von Parvizi et al. und Wetters et al. durchgeführten Studien ergab sich eine Sensitivität von 81 - 93% und Spezifität von 77 - 100% (unter Berücksichtigung der wenig sensitiven MSIS-Kriterien). Ein Vorteil besteht darin, dass dieser Test schnell verfügbar sowie kostengünstig ist und wenig Aufwand benötigt. Nachteilig zeigte sich, dass eine Blut-/Debris-Kontamination das Ergebnis des Farbstreifens beeinträchtigen kann. Der Test wird für den zusätzlichen intraoperativen Gebrauch empfohlen, um das Vorhandensein einer PPI zu bewerten. Es darf sich jedoch nicht ausschließlich auf das Ergebnis des LE-Tests verlassen werden, da low-grade Infektionen damit nicht zuverlässig erkannt werden (70-72).

Alpha-Defensin ist ein antimikrobielles Peptid, welches im Zuge der angeborenen Immunantwort produziert und von neutrophilen Granulozyten in der Gegenwart von bakteriellen Erregern sezerniert wird (24). Der quantitative Alpha-Defensin Test mittels der ELISA Methode zeigte in mehreren Studien eine äußerst hohe Sensitivität 97-100% sowie Spezifität 95-100% (73-76). Als Vorteil erwies sich, dass die Sensitivität trotz des Vorhandenseins von systemischen inflammatorischen Erkrankungen oder vorheriger Antibiotika-Therapie nicht eingeschränkt war (74-76). In neueren Studien von Renz et al. und Sigmund et al. konnten diese vielversprechenden Ergebnisse nicht reproduziert werden. Mittels des qualitativen Alpha Defensin Lateral Flow (ADLF) Tests wurde unter Verwendung unterschiedlicher Definitionskriterien der PPI, Sensitivitäten von 46% bis 84% festgestellt, wobei die Spezifität jeweils 98% betrug. Insbesondere bei chronischen PPIs war die Performance des ADLF Tests verglichen zu der Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit unterlegen (46, 77). Weiterhin sind die Kosten für den Alpha-Defensin Test relativ hoch von \$93 bis \$143 in USA (72) und von €150 bis €450 in Europa.

Große Bedeutsamkeit in der Diagnostik der PPI wird der mikrobiologischen Untersuchung der präoperativ gewonnenen Synovialflüssigkeit gegeben. Einerseits möchte man den verursachenden Erreger identifizieren, andererseits erhofft man sich,

dadurch Auskunft über die Antibiotika-Suszeptibilität der Mikroorganismen zu erhalten. Diese Informationen sind von großem Vorteil für die Wahl der perioperative Antibiotika-Therapie sowie die Implantation eines Antibiotika-haltigem temporären Platzhalters (sog. Antibiotika-Spacer) bei der Revisions-Operation (26). Wenn der Verdacht einer PPI besteht, sollte eine Inkubation des Punktats vorzugsweise in aeroben und anaeroben Blutkulturflaschen erfolgen. Da oft nur kleine Mengen an Synovialflüssigkeit zu gewinnen sind, hat sich die Inokulation in pädiatrischen Blutkulturflaschen bewährt, da dafür nur minimal 1 Milliliter Punktat benötigt wird. Die Inkubation des gewonnenen Materials sollte mindestens 10 Tagen betragen, um die Sensitivität (85 - 90%) und Spezifität (95 - 100%) zu erhöhen. Bei vermeintlicher Infektion mit niedrig-virulenten (z.B. *Cutibacterium acnes*) oder „small colony variants“ Erregern ist eine Bebrütung von 14 Tagen zur Erreger-Detektion anzustreben (25). Es ist ratsam, eine Antibiotika-Therapie mindestens zwei Wochen vor der Punktion abzusetzen, da dies den Erregernachweis beeinträchtigt. Einflussfaktoren auf die Kultivierung der Synovialflüssigkeit haben verlängerte Transportzeiten zum Labor, mögliche Kontaminationen bei der Durchführung der Punktion, die tatsächlich vorhandene Bakterienzahl sowie die jeweilige -spezies (54). In einer Meta-Analyse mit insgesamt 34 Artikeln und 3332 Patienten wurde für die präoperative mikrobiologische Untersuchung der Synovialflüssigkeit bei Hüft- und Knie-Arthroplastiken eine akkumulierte Sensitivität von 72% und 95%ige Spezifität festgestellt. Anzumerken ist, dass die eingeschlossenen Studien eine Heterogenität in der Durchführung der Kultivierungsmethode aufwiesen, was in entsprechenden Subanalysen der Meta-Analyse nicht berücksichtigt wurde (78).

Eine Schwäche der Punktion der Synovialflüssigkeit besteht darin, dass vorwiegend planktonische Pathogene ermittelt werden und nicht jene, die für die PPI verantwortlichen Erreger im Biofilm (27). Demzufolge können daraus falsch-negative Befunde resultieren. Weitere Einflussfaktoren auf die Kultivierung der Synovialflüssigkeit stellen zudem die aktuelle Erregerbelastung im Gelenk und die Erreger-Virulenz dar. Es wurde in mehreren Studien beschrieben, dass die präoperativen mikrobiologischen Befunde nicht vollständig mit den intraoperativen Befunden kongruent sind (79).

1.3.3 Analyse des periprothetischen Gewebes

Die intraoperativ entnommenen prothesennahen Gewebeproben/-Biopsien und anschließende histopathologische sowie mikrobiologische Untersuchung stellt ein weiteres wichtiges Instrument in der Diagnostik der PPI dar.

Für die mikrobiologische Untersuchung von periprothetischem Gewebe sollten idealerweise mindestens 3-5 Gewebeproben entnommen werden. Auch hier sollte eine antibiotische Therapie mindestens 2 Wochen vor der Entnahme beendet werden (55, 80). Die Inkubationszeit von bis zu 14 Tagen erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Erreger-Ermittlung (81, 82). Der Nachweis des identischen Erregers in mindestens zwei Gewebeproben gilt als beweisend für eine PPI. Falls bereits in einer Gewebeprobe ein hoch-virulenter Erreger identifiziert wurde, gilt eine PPI definitionsgemäß als bewiesen (33, 55, 83). Die Sensitivität der mikrobiologischen Resultate des periprothetischen Gewebe für die Diagnose der PPI beträgt dabei 70-85% und die Spezifität 92% (17).

Die histopathologische Beurteilung von intraoperativ gewonnenem periprothetischen Gewebe im Rahmen der PPI Diagnose wird anhand der Anzahl von anwesenden neutrophilen Granulozyten definiert. Eine low-grade Infektion ist aus histologischer Sicht bei dem Vorhandensein von kumulativ 23 oder mehr Granulozyten in 10 unterschiedlichen Gesichtsfeldern (Englisch: high power field, Abk.: HPF) bei einer Vergrößerung von 400 beschrieben. Die Anzahl von Granulozyten pro HPF bei high-grade Infektionen kann diesbezüglich wesentlich höher liegen (84). Zu beachten ist, dass eine Granulozyten-Anhäufung speziell bei low-grade Infektionen (z.B. *Cutibacterium* Spezies, KNS) nicht gegeben sein muss. Die Informationen aus der Histologie können helfen, ein unklares Ergebnis der mikrobiologischen Gewebeuntersuchung zu klären. Sie kann helfen, eine Kontamination von einer Infektion zu differenzieren. Wenn bspw. nur eine mikrobiologische Probe positiv ist und zur gleichen Zeit auch die histopathologischen Befunde positiv sind, kann von einer tatsächlichen Infektion (richtig-positiv) ausgegangen werden (25).

Die Befunde der histologischen Untersuchung werden nach Krenn und Morawietz in Typen I bis IV klassifiziert und damit zwischen septischen und aseptischen Gründen (z.B. Arthrofibrose, ossäre Erkrankungen und Implantat-allergische Reaktionen) der Inflammation unterschieden. Typ I wird als Abrieb-induzierter (Prothesen-

Abriebpartikel), Typ II als infektiöser (Präsenz von Granulozyten), Typ III als kombinierter (Kombination aus Typ I und Typ II) und Typ IV als Indifferenz-Typ bezeichnet (84). Typ I sowie Typ IV weisen auf eine aseptische Lockerung hin. Typ II und Typ III stellen einen hohen Verdacht einer septischen Lockerung dar. Hinsichtlich der Sensitivität und Spezifität sind größere Varianzen, aufgrund unterschiedlicher Grenzwerte für die Anzahl (5 bis 23) der Granulozyten pro HPF möglich (24). Unter Verwendung obengenannter Kriterien (≥ 23 Granulozyten/10 HPF) ergab sich für die Diagnosestellung der septischen Endoprothesen-Lockerung eine Sensitivität von 73% und Spezifität von 95% (85).

1.3.4 Sonikation

Die Sonikation ist eine diagnostische Methode, um Implantat-assoziierte Infektionen festzustellen. Hierzu werden entfernte Implantate wie z.B. Endoprothesen-Komponenten in einem Flüssigkeitsbad (Ringerlösung) einer akustischen Energie im niederfrequenten Ultraschall-Bereich ausgesetzt. Hierbei wird der Biofilm und damit die darin eingebetteten Bakterien durch die bei hohen Schalldrücken gebildeten Kavitationsblasen von der Prothesen-Oberfläche abgelöst. Die Bakterien befinden sich nun in der Flüssigkeit (Sonikat) und werden der standardmäßigen mikrobiologischen Diagnostik mit Kultivierung über 5 - 14 Tage zugeführt. In Bezug auf die Kultivierungsverfahren zeigte sich, dass die Inkubation der Sonikationsflüssigkeit in Blutkultur-Flaschen, anstatt auf Agar-Platten, eine bessere Sensitivität aufwies. Die Bakterienmenge im Sonikat wird quantitativ angegeben, d.h. Anzahl von Koloniebildenden Einheiten (KBE) pro Milliliter Sonikationsflüssigkeit. Der Nachweis von ≥ 50 KBE/ml gilt als starkes Indiz für eine Implantat-assoziierte Infektion. Für den Fall, dass bis zu 14 Tage vor der Operation eine Antibiotika-Therapie stattfand oder es sich um hoch-virulente Erreger (z.B. *S. aureus*) oder Anaerobier handelt, können für die Diagnose der PPI bereits weniger als 50 KBE/ml relevant sein. Im Vergleich zu Gewebeproben ist die Sonikation bei der Detektion typischer Erreger von low-grade Infektionen sowie bei Patienten mit vorheriger Antibiotika-Therapie überlegen. Zudem werden Mikroorganismen im Sonikat schneller identifiziert, was eine zügigere postoperative Anpassung der Antibiotika-Therapie an den Keim bzw. eventuellen Resistenzen ermöglicht (25, 34, 51, 86). Wie bei den zuvor genannten diagnostischen Parametern ist die angegebene Sensitivität sowie Spezifität maßgeblich von den in den

Studien verwendeten (Bereich: 1 - 200KBE/ml) Grenzwerten sowie der mikrobiologischen Methodik der Sonikationsflüssigkeit abhängig, sodass dies nur eingeschränkte Vergleichsmöglichkeiten erlaubt (26). Die aktuellste Meta-Analyse mit insgesamt 16 Studien, mit dem Ziel der Validierung der Sonikation für die Diagnose der PPI, kam zu einer akkumulierten Sensitivität von 79% sowie Spezifität von 95% (87).

1.4 Therapie der periprothetischen Infektionen

Das heutige Therapie-Konzept der PPI folgt einem Behandlungsalgorithmus, welcher aus einem chirurgischen Vorgehen und einer zeitgleich begleitenden antimikrobiellen Therapie besteht. Das Prozedere der chirurgischen und antibiotischen Therapie wird durch anamnestische, klinische sowie mikrobiologische Einflussfaktoren mitbestimmt. Es lassen sich 5 Therapieoptionen aus chirurgischer Sicht unterscheiden (Abb. 8): 1.) Chirurgisches Débridement mit Wechsel der mobilen Prothesenteile, jedoch Erhalt der Hauptprothesenteile; 2.) Einzeitiger vollständiger Implantat-Wechsel; 3.) Zweizeitiger Implantat-Wechsel mit Implantation eines (Antibiotika-haltigem) Platzhalters (in weiterer Folge als Spacer bezeichnet) und einem kurzen (2-3-wöchigen) Intervall bis zur Re-Implantation; 4.) Zweizeitiger Implantat-Wechsel mit einem (Antibiotika-) Spacer und einem langen (6 - 8-wöchigen) Intervall bis zur Re-Implantation; 5.) Dreizeitiger Implantat-Wechsel mit jeweils 3-wöchigen Intervallen bis zum Spacer-Wechsel und der Re-Implantation (5, 25). Für die Wahl des chirurgischen Therapieverfahrens werden verschiedene Kriterien in Betracht genommen. Es muss zwischen einem akuten, d.h. < 4 Wochen postoperativ (unreifer Biofilm) und chronischen Infekt, d.h. > 4 Wochen postoperativ (reifer Biofilm) unterschieden werden. Bei einem akuten Infekt kann beim Fehlen von weiteren nachteiligen Faktoren (z.B. Fistel, Problem-Erreger (d.h. Erreger, für welche keine biofilm-aktive Antibiotikatherapie zur Verfügung steht), Prothesen-Lockerung, geschädigte Knochen-/Weichteilsubstanz) die Prothese nach gründlichem Débridement und dem Wechsel der mobilen Prothesenteile (z.B. Inlay) erhalten werden. Bei einem unkomplizierten chronischen Infekt kann ein einzeitiger Prothesen-Wechsel vorgenommen werden. Dagegen wird bei einem komplizierten (siehe o.g. nachteilige Faktoren) chronischen Infekt ein zweizeitiger Wechsel mit einem dazwischenliegenden kurzen oder langen Implantat-freien-Intervall favorisiert. Für die sogenannten Problem-Erreger (z.B. Rifampicin-resistente Staphylokokken,

Ciprofloxacin-resistente gramnegative Bakterien, Pilze) empfiehlt sich ein zweizeitiges Vorgehen mit verlängertem Intervall (6-8 Wochen) bis zur Re-Implantation. Bei Hüftendoprothesen kann im Implantat-freien-Intervall der Totraum leer bleiben (Resektionsarthroplastie, auch genannt Girdlestone-Anlage) oder es erfolgt bei der Prothesenentfernung die Implantation eines entweder intraoperative angefertigten oder kommerziell erhältlichen Antibiotika-haltigem Gelenk-Spacers. Bei Knieendoprothesen werden entweder intraoperative Antibiotika-haltige Gelenk-Spacers angefertigt, welche die Form der Prothesenkomponenten haben oder es erfolgt eine temporäre Knie-Arthrodese ebenfalls mit Antibiotika-haltigem Spacer. Ein dreizeitiger Wechsel ist bei chronischen rezidivierenden bzw. persistierenden PPI indiziert (5, 24, 55).

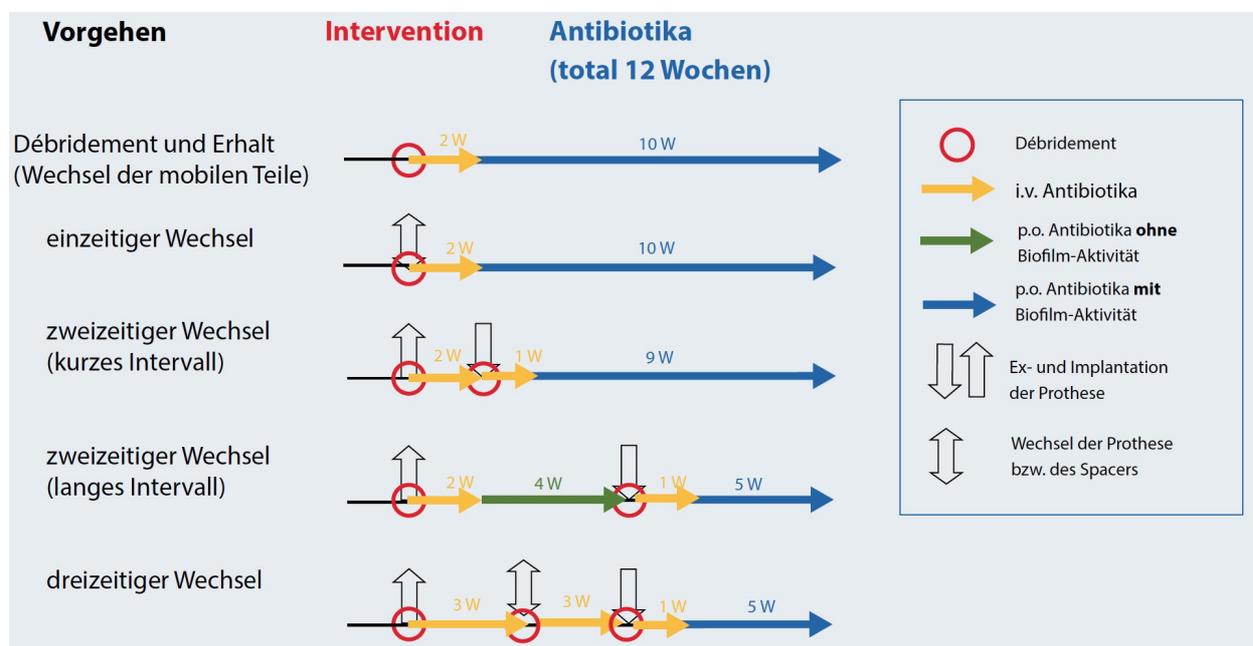


Abb. 8 (Chirurgischer) Therapie-Algorithmus bei periprothetischen Infektionen (4)

Der perioperativen Antibiotika-Therapie kommt eine zentrale Rolle in der Behandlung der PPI zu. Mit dieser wird im Zuge des ersten chirurgischen Eingriffes begonnen. Hierbei orientiert sie sich an den verursachenden Erregern, deren Resistenzlage sowie der Gewebegängigkeit und oraler Bioverfügbarkeit des jeweiligen Antibiotikums. Sie sollte zu Beginn ein breites Spektrum an Mikroorganismen abdecken bis der Keimnachweis gelungen ist und für zwei Wochen postoperativ intravenös verabreicht werden, um eine höhere Wirkstoffkonzentration im Blut zu gewährleisten. Anschließend kann die antimikrobielle Therapie an den identifizierten Keim und die Ergebnisse des Antibiogramms angepasst werden. Beim Bestehen möglicher Optionen kann auf eine orale Therapie gewechselt werden. Die orale Therapie wird bis zum erneuten

Wiederaufbau des Gelenks mit einer neuen Prothese ohne Unterbrechung fortgesetzt. Nach dem Wiederaufbau wird wiederholt eine Woche lang eine intravenöse Therapie verabreicht. Unter der Berücksichtigung der Befunde vom Wiederaufbau kann auf eine orale Therapie gewechselt werden. Bei komplikationslosem Verlauf sollte die Gesamtdauer der antimikrobiellen Therapie zwölf Wochen betragen. Unerlässlich ist eine Biofilm-aktive Antibiotika-Therapie, die prinzipiell erst nach der Re-Implantation verabreicht wird. Als einzige Biofilm-aktive Antibiotika werden Rifampicin bei grampositiven und Ciprofloxacin bei gramnegativen Erregern eingesetzt. Im Falle einer Therapie mit Rifampicin sollte diese stets als eine Kombinationstherapie stattfinden, vorzugsweise zusammen mit Fluorchinolonen. Falls eine Resistenz gegenüber Fluorchinolonen vorliegt, kann Fusidinsäure gegeben werden. Diese Kombination bewährt sich bei den häufig vorkommenden grampositiven Mikroorganismen (Staphylokokken, *Cutibacterium acnes*, Streptokokken) (5, 25, 27).

1.5 Fragestellung

Die mikrobiologischen Resultate werden bis dato als „Goldstandard“ in der Diagnostik angesehen, da sie vermeintlich den Erreger identifizieren und Auskunft über deren Antibiotika-Sensitivität geben. Die Ergebnisse haben daher einen entscheidenden Einfluss auf das weitere therapeutische Vorgehen. Limitierungen sind insbesondere bei den mikrobiologischen Resultaten der präoperativen Punktion gegeben. Dabei schließen negative Ergebnisse eine PPI nicht aus und können durch eine zu geringe Erreger-Konzentration, verspäteten Transport oder Inokulation der Proben sowie dem Anheften der Mikroorganismen im Biofilm verursacht sein. Dagegen können mutmaßlich positive Resultate in manchen Fällen auf Kontaminationen zurückgeführt werden. Gründe für falsch-negative intraoperative Befunde sind eine nicht ausreichende Inkubationszeit, ungeeignetes Kultivierungsmedium oder vorherige Antibiotikatherapie (24, 88-91).

Die vereinzelt in Studien beschriebene geringe Konkordanz bzw. Kongruenz der präoperativen gegenüber den intraoperativen mikrobiologischen Befunden bzw. letztendlichen Diagnosestellung der PPI offenbart, dass ein alleiniges Verlassen auf die präoperativen Ergebnisse nicht zuverlässig ist (79, 90, 91). Darüber hinaus wurden in

den Studien allein die intraoperativen Gewebeproben als mikrobiologisches Medium genutzt, um diese mit den präoperativen Resultaten zu vergleichen. Um eine angemessene Beurteilung hinsichtlich der Konkordanz der mikrobiologischen Ergebnisse zu ziehen, ist es angebracht, auch die intraoperativen Kulturbefunde aus den Gewebeproben und der Synovialflüssigkeit zu berücksichtigen. Ferner wird in der Literatur bisher nicht explizit Stellung dazu bezogen, in welcher Form widersprüchliche Befunde aus der Mikrobiologie zu bewerten sind (79).

Es stellt sich demnach die Frage, inwieweit etwaige Befunde (Mikrobiologie, Zellzahl) aus der präoperativen Punktion des Gelenks eine diagnostische Genauigkeit bei PPI liefern. Und, ob die präoperativen mikrobiologischen Befunde die Grundlage für den intraoperativ implantierten Antibiotika-Spacer sowie die postoperative Antibiotika-Therapie darstellen sollten.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie ist eine detaillierte Analyse von prä- und intraoperativ gewonnenen laborchemischen, mikrobiologischen und histologischen Befunden bei Patienten mit periprothetischen Infektionen von Primär- oder Revisions-Endoprothesen der Knie und Hüfte. Für die vorliegende Studie werden folgende Ziele definiert:

1. Ermittlung der Detektionsrate der Kulturen der Synovialflüssigkeit für die Diagnosestellung von periprothetischen Infektionen
2. Vergleich der Detektionsraten der Mikrobiologie der präoperativen Punktion mit der der intraoperativen Diagnostik (Punktat, Gewebe und Sonikation) für verschiedene Subgruppen
3. Überprüfung der Kongruenz der präoperativen mikrobiologischen Befunde (Synovialflüssigkeit) mit den intraoperativ detektierten Mikroorganismen
4. Vergleich der Detektions- und Positivitätsraten der mikrobiologischen Untersuchungen, u.a. erregerspezifisch mit den nicht-mikrobiologischen Tests (Leukozytenzahl, Histopathologie)
5. Erarbeitung des Einflusses der präoperativen Antibiotikatherapie auf die mikrobiologische Diagnostik

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Diese retrospektive Kohorten-Studie wurde am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin in der Abteilung für Septische Chirurgie durchgeführt. Während des gesamten Bearbeitungszeitraums der Studie wurde die Satzung der Charité zur Sicherung „Guter Wissenschaftlicher Praxis“ berücksichtigt und eingehalten.

2.2 Patientenkollektiv und Datenerhebung

Diese Studie beinhaltet die Daten von Patienten mit bestätigter periprothetischer Infektion am Hüft- und Kniegelenk mit positivem Erregernachweis. Alle Patienten wurden im Zeitraum von Februar 2011 bis August 2018 am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Standort Campus Charité Mitte und Campus Virchow Klinik behandelt. Alle Patienten sind in einer hausinternen Datenbank mit dem ICD-Code T84.5 („Komplikationen durch orthopädische Endoprothesen, Implantate oder Transplantate“) archiviert. Die Datenerhebung wurde über das Patientendokumentationssystem SAP (Version: SAP NetWeaver SAO GUI für Windows, Dateiversion 7500.2.9, Walldorf, Deutschland) der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorgenommen. Die jeweiligen Datensätze wurden für jeden Patienten einzeln abgerufen, sodass sämtliche Arzt- und Rettungsstellenbriefe, Operationsberichte, Laborbefunde, mikrobiologische sowie histologische Befunde und infektiologische Verlaufsberichte berücksichtigt und evaluiert wurden.

Die in Tabelle 3 aufgeführten Daten wurden für jeden der ermittelten Patientenfälle in eine Excel-Tabelle (Microsoft Excel für Mac; Version 16.20; Microsoft, Redmond, USA), exportiert, für die Weiterverarbeitung mittels fortlaufender Nummerierung anonymisiert und zusammengefasst.

Demographische Daten	
<ul style="list-style-type: none"> • (Vor-) Name • Fallnummer • Geburtsdatum • Geschlecht 	
Informationen zur bestehenden Endoprothese	
<ul style="list-style-type: none"> • Art der Prothese (Hüft- oder Knie-Endoprothese) • Primär- oder Revisionsprothese • Anzahl vorheriger Endoprothesen am betroffenen Gelenk • Datum der letzten Endoprothesen-Implantation 	
Präoperative Diagnostik und deren Befunde	Intraoperative Diagnostik und deren Befunde
<ul style="list-style-type: none"> • Datum präoperative Gelenkspunktion • Leukozytenzahl und CRP-Wert im Blut am Tag der präoperativen Gelenkspunktion • Leukozytenzahl und prozentualer Granulozyten-Anteil in der Synovialflüssigkeit • mikrobiologische Resultate aus der Kinder-Blutkultur-Flasche und Nativ-Röhrchen in der Synovialflüssigkeit • Angaben zur antimikrobiellen Therapie 2 Wochen vor der präoperativen Gelenkspunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Datum der Revisionsoperation • Art des operativen Eingriffes • Leukozyten-Zellzahl und prozentualer Granulozyten-Anteil in der Synovialflüssigkeit • mikrobiologischen Resultate aus der Kinder-Blutkultur-Flasche und Nativ-Röhrchen in der Synovialflüssigkeit • qualitativen und quantitativen mikrobiologischen Resultate des Sonikats und periprothetischen Gewebeproben • histopathologischer Befund des periprothetischen Gewebes • Angaben zur antimikrobiellen Therapie 2 Wochen vor der Revisionsoperation

Tab. 3 Zusammenfassung der erhobenen Daten für jeden Patientenfall

2.3 Einschlusskriterien

Diese retrospektive Studie schloss Patienten ein, bei denen nach vorausgegangener (Revisions-) Implantation einer Teil- oder Total-Endoprothese des Hüft- oder Kniegelenkes eine periprothetische Infektion bestand und zum Vergleich die Befunde von der präoperativen Punktion (Kinder-Blutkultur-Flasche und / oder dem Nativ-Röhrchen) und der intraoperativen Diagnostik (Synovialflüssigkeit, der Gewebeprobe oder dem Sonikat) vorlagen. Die Befunde der präoperativen Gelenkpunktion und intraoperativen Diagnostik mussten in einem zeitlichen Abstand von maximal 6 Monaten liegen. Gemeinsam war, dass ausschließlich Fälle mit mindestens einem richtig-positiven bzw. signifikanten mikrobiologischen prä- oder intraoperativen Befund eingeschlossen wurden.

2.4 Ausschlusskriterien

Zum Ausschluss führten Patienten-Fälle, die ausschließlich negative prä- und intraoperative Befunde in der Mikrobiologie aufwiesen. Ausgeschlossen wurden ebenfalls alle Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Materialgewinnung für die prä- oder intraoperative Diagnostik eine Girdlestone-Situation, ein Antibiotika-Spacer oder Arthrodesen-Gelenk vorhanden war und somit keine Prothese in situ lag.

2.5 Definition periprothetische Infektion

Die Definition der periprothetischen Infektion in dieser Studie basiert auf den Kriterien der Stiftung PRO-IMPLANT (Pocket Guide Version 9: Stand: Oktober 2019 von N. Renz, A. Trampuz) (siehe Kapitel 1.2.5) (4, 46, 92). Demzufolge bestand eine periprothetische Infektion, wenn mindestens eine der folgenden Kriterien erfüllt war:

1) **Leukozytenzahl im Gelenkspunktat:** $\geq 2000/\mu\text{l}$ Leukozyten oder $\geq 70\%$ Granulozyten

2) **Histologie:** Entzündung im periprothetischen Gewebe (entspricht Typ 2 oder Typ 3 nach Krenn Morawietz [≥ 23 Granulozyten / 10 Gesichtsfeld (84)])

3) **Mikrobiologie:** Erregernachweis in:

- Synovialflüssigkeit

ODER

- ≥ 2 Gewebeproben (bei Nicht-Organismen der residenten (Schleim-) Hautflora oder Patienten unter Antibiotika-Therapie ist der Nachweis einer Gewebeprobe signifikant)

ODER

- Sonikat ≥ 50 Kolonien / ml (bei Nicht-Organismen der residenten (Schleim-) Hautflora oder Patienten unter Antibiotika-Therapie < 50 KBE pro ml signifikant)

2.5.1 Diagnostische Bewertung der mikrobiologischen Befunde der Synovialflüssigkeit

Um einen signifikanten Erregernachweis von einer Kontamination abzugrenzen, wurde mikrobiologischen Befunde aus der Synovialflüssigkeit beim Nachweis eines Organismus der residenten (Schleim-) Hautflora als signifikant (richtig-positiv) gewertet, wenn eine der nachfolgenden Bedingungen gegeben war:

- einmal prä- oder intraoperativer Nachweis im Nativ-Röhrchen

ODER

- zweimal prä- und intraoperativer Nachweis des identischen Erregers in der Kinder-Blutkulturflasche

ODER

- einmal prä- oder intraoperativer Nachweis in der Kinder-Blutkulturflasche unter Antibiotika-Therapie

Für den Nachweis eines Organismus aus der Synovialflüssigkeit, der Nicht-Vertreter der residenten (Schleim-) Hautflora war (demnach kein typischer Kontaminant), wurden alle prä- sowie intraoperativen Befunde einschließlich der Befunde aus der Kinder-Blutkulturflasche als signifikant gewertet.

2.6 Erreger-Klassifizierung

In dieser Studie wurden die ermittelten Erreger und deren Pathogenität folgendermaßen kategorisiert:

- Vertreter der residenten (Schleim-) Hautflora, welche aus mikrobiologischer Sicht eine niedrige Pathogenität aufweisen
- Vertreter, welche nicht zur residenten (Schleim-) Hautflora gehören und die mikrobiologisch gesehen eine hohe Pathogenität besitzen
- Vertreter, die als Kontamination gewertet wurden

Zur Veranschaulichung vermittelt Tabelle 4 einen Überblick der nachgewiesenen Erreger in dieser Studie und deren Gruppenzugehörigkeit.

Kontaminanten	Vertreter der residenten (oralen Schleim-) Hautflora	Vertreter, welche nicht zur residenten (oralen Schleim-) Hautflora gehören
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Dermacoccus nishinomiyaensis</i> • <i>Micrococcus luteus</i> • <i>Ralstonia pickettii</i> 	<p style="text-align: center;">Anaerobier</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Cutibacterium acnes / avidum</i> • <i>Finnegoldia magna</i> • <i>Parvimonas micra</i> • <i>Peptostreptococcus micros</i> 	<p style="text-align: center;">Anaerobier</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Clostridium perfringens</i>
	<p style="text-align: center;">Andere</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Actinomyces denticolens</i> • <i>Bifidobacterium spp.</i> • <i>Corynebacterium</i> 	<p style="text-align: center;">Enterokokken</p>
	<p style="text-align: center;">Koagulase-negative Staphylokokken (KNS)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ausgenommen: <i>Staphylococcus lugdunensis*</i> (<i>S. lugdunensis</i>) 	<p style="text-align: center;">Gramnegative Bakterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter baumannii</i> • <i>Campylobacter coli</i> • <i>Enterobacter cloacae-Komplex</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Klebsiella spp.</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Serratia marcescens</i>
	<p style="text-align: center;">Streptokokken*</p>	<p style="text-align: center;">Pilze</p> <p style="text-align: center;"><i>Staphylococcus aureus</i></p>

Tab. 4 Übersicht der Erreger-Klassifikation

* Obwohl diese Erreger zur residenten Hautflora gehören, reicht eine positive Probe, um die Infektion zu bestätigen

2.7 Vorgehen konventionelle diagnostische Tests

Sämtliche Gelenkspunktionen wurden durch einen Orthopäden in einem standardisierten aseptischen Verfahren durchgeführt. Die aspirierte Synovialflüssigkeit wurde in mehrere unterschiedliche Probenbehältnisse aufgeteilt: eine Monovette mit Ethylendiamintetra-Essigsäure (EDTA) für die Bestimmung der synovialen Leukozyten-Anzahl und dem prozentualen Anteil der Granulozyten (1ml), einem Nativ-Röhrchen (1ml) und eine Kinder-Blutkulturflasche (BacTec PedsPlus/F, Beckton Dickinson and Co., Shannon, County Clare, Irland).

Die pädiatrischen Blutkulturflaschen wurden bei 37° für 14 Tage oder bis zu einem positiven Nachweis inkubiert. Zur Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl wurden geronnene Proben mit Hyaluronidase (Sigma-Aldrich Chemie, München, Deutschland) für 10 Minuten bei Raumtemperatur behandelt. Zur Kultivierung der Synovialflüssigkeit wurden aerobe und anaerobe Blut-Agarplatten (BioM.rioux, Marcy L'Etoile, Frankreich) mit 0,1ml beimpft. Aerobe Blut-Agarplatten wurden für 7 Tage bei 37° mit 5% Kohlenstoffdioxid und anaerobe Blut-Agarplatten für 14 Tage bei 37° inkubiert. Zusätzlich wurden 0,5ml der Synovialflüssigkeit auf Thioglykolat-Bouillon beimpft (Becton-Dickinson and Company, USA) und weitere 1ml der Synovialflüssigkeit wurden mittels eines Polarisationsmikroskops auf Entzündungszellen, Urat-, Pyrophosphate- und Hydroxylapatit- Kristalle untersucht.

Intraoperativ wurden mehrere (bis zu 8) periprothetische Gewebeproben (Knochen oder Weichteile) für die mikrobiologische sowie histopathologische Analyse gewonnen. Diese Gewebeproben wurden homogenisiert und damit - wie oben für die Synovialflüssigkeit beschrieben - aerobe bzw. anerobe Blut-Agarplatten sowie Thioglykolat-Bouillon beimpft.

Die Identifizierung von Mikroorganismen wurde durch eine standardisierte Methode unter Verwendung eines automatisierten Systems ausgeführt (VITEK 2, BioM.rioux, Marcy L'Etoile, Frankreich). Alle mikrobiologischen Isolate wurden in einer Biobank bei -8° gelagert.

Überdies wurden die intraoperativ entnommenen periprothetischen Membranen sowie Neokapselgewebe infizierter Hüft- und Knie-Endoprothesen in 4%igen Formalin fixiert und in Paraffin eingebettet. Danach wurden die Proben im Institut für Pathologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin in 1 - 2µm dicke Scheiben geschnitten. Die Anfärbung der Zuschnitte wurde mit Hämatoxylin und Eosin (He-Färbung) durchgeführt (85). Die Proben wurden lichtmikroskopisch untersucht und nach der Klassifikation von Krenn und Morawietz zugeordnet. Dabei wird nach 4 unterschiedlichen Typen der periprothetischen Membranen differenziert (84, 93):

- 1) **Abrieb-induzierter Typ / Typ 1:** vor allem aus Makrophagen und polymorphonukleären Riesenzellen bestehend, die Polyethylen-Partikel enthalten
- 2) **Infektiöser Typ / Typ 2:** low-grade oder high-grade Infektion mit unterschiedlichen Charakteristika; vornehmlich Fibroblasten, reaktiver Gefäß-Proliferation, chronischem Ödem und entzündlichem Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen sowie kleinen Lymphozyten-Aggregaten
- 3) **Misch-Typ / Typ 3:** Kombination der histologischen Kriterien von Typ 1 und Typ 2, wobei keine Merkmale eines Typs dominieren
- 4) **Fibrinöser (Indifferenztyp) / Typ 4:** vorwiegend Bindegewebe mit vielen Kollagenfasern und wenig Zellen

2.8 Sonikation

Die entfernten Endoprothesen (-teile) wurden innerhalb von 6 Stunden nach Entnahme in einem sterilen luftdichten Container (Lock & Lock, Frankfurt am Main, Deutschland) ins mikrobiologische Labor transportiert. Nach der Zugabe von steriler Natriumchlorid-Lösung, welche das Implantat zum Großteil bedeckte, wurde der Container erstmalig für 30 Sekunden gevortext, daraufhin für 1 Minute bei 40kHz und einer Intensität von 0,1 - 1W / cm² im Ultraschallbad behandelt (BactoSonic, Bandelin electronic, Berlin, Deutschland) und letztmalig für 30 Sekunden gevortext.

Anschließend wurde die verarbeitete Sonikationsflüssigkeit zu gleichen Anteilen von je 0,1ml auf aerobe und anaerobe Blut-Agarplatten sowie 1ml Thioglykolat-Bouillon geimpft. Die Kulturen wurden bei 37° für 14 Tage inkubiert und täglich auf mikrobielles Wachstum inspiziert. Mikroorganismen auf den Platten wurden anhand der Anzahl Kolonie-bildender Einheiten (KBE) pro Milliliter Sonikationsflüssigkeit ausgezählt und mittels des oben beschriebenen Verfahrens identifiziert.

2.9 Klassifikation periprothetische Infektion

Periprothetische Infektionen wurden in dieser Arbeit in 3 Gruppen klassifiziert, die sich hinsichtlich des zeitlichen Symptombeginns nach vorheriger Hüft- oder Knie-Implantation bzw. Revisionsoperation unterschieden. Dementsprechend wurde nach einem Frühinfekt (weniger als 3 Monate postoperativ), verzögerten Infekt (3 bis 24 Monate postoperativ) und Spätinfekt (mehr als 24 Monate postoperativ) differenziert.

2.10 Art des operativen Eingriffes

Für diese Arbeit wurde eine Einteilung des dokumentierten operativen Eingriffes in 4 Gruppen vorgenommen. Diese Unterteilung lautete wie folgt:

- 1) Erhalt der Endoprothese: Débridement, Wechsel der mobilen Hüft- oder Knie- Prothesenkomponenten, z.B. Inlay, Kopf.
- 2) Einzeitiger kompletter Wechsel der Endoprothese.
- 3) Zweizeitiger kompletter Wechsel der Endoprothese mit Resektions-Arthroplastik (Girdlestone-Anlage), temporären Antibiotika-haltigem Gelenkspacer oder temporäre Arthrodese mit Antibiotika-haltigem Spacer im Intervall zwischen Explantation und Reimplantation.
- 4) Arthroskopische Biopsie oder Mini-open-Biopsie.

Allen Patienten wurde mindestens 30 - 60 Minuten vor dem operativen Eingriff eine einmalige intravenöse Antibiotika-Gabe (sog. Single shot, z.B. 1 x 2g Cefazolin oder 1 x 3g Ampicillin / Sulbactam) als Prophylaxe verabreicht.

2.11 Konkordanz der mikrobiologischen Ergebnisse

Zur Überprüfung der Konkordanz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Resultate wurden die jeweiligen Befunde für jeden einzelnen Fall systematisch evaluiert, klassifiziert (signifikanter Nachweis vs. nicht-signifikanter Nachweis) und eine Kategorisierung auf folgende Weise festgelegt:

1. Bestehende Konkordanz der prä- und intraoperativen Befunde bzw. identischer Erreger-Nachweis prä- und intraoperativ (+/+)
2. Keine Konkordanz der prä- und intraoperativen Befunde, ausschließlich in der präoperativen Diagnostik nachgewiesene Erreger (+/-)
3. Keine Konkordanz der prä- und intraoperativen Befunde, ausschließlich in der intraoperativen Diagnostik nachgewiesene Erreger (-/+)
4. Teilweise Konkordanz der prä- und intraoperativen Befunde, jedoch zusätzlicher Erreger-Nachweis in der präoperativen Diagnostik (+/++)
5. Teilweise Konkordanz der prä- und intraoperativen Befunde, jedoch zusätzlicher Erreger-Nachweis in der intraoperativen Diagnostik (++/+)

2.12 Statistische Auswertung

Für die Datenerfassung, die statistische Auswertung sowie die Erstellung von Diagrammen wurden für diese Arbeit die Programme Microsoft® Excel®, Word® 2018 für Mac (Version 16.20; Microsoft, Redmond, USA), die graphische Software Prism (Version 8.0; GraphPad Software, San Diego, USA) und das Programm-Paket R

(Version 3.1.3.; <http://www.r-statistics.com>; Wien, Österreich) verwendet. Es wurde die Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin in Anspruch genommen.

Der Exakte Fisher's Test wurde zum Vergleich der kategorialen Variablen genutzt.

In der deskriptiven Statistik wurden die erhobenen Daten als Mittelwert oder Median mit Standardabweichung angegeben. Die Positivitätsraten wurden für nicht-mikrobiologische und Detektionsraten für mikrobiologische diagnostische Methoden berechnet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert.

3 Ergebnisse

Für diese Studie wurden insgesamt 605 Patientenfälle mit dem ICD-Codes T84.04 und T84.05 im Zeitraum von Februar 2011 bis August 2018 analysiert.

Im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung zeigte sich, dass bei 206 Fällen keine präoperativen Befunde der Gelenkspunktion vorhanden waren, sodass diese ausgeschlossen wurden. Weitere 24 Fälle fanden keine Berücksichtigung, da bei diesen keine intraoperativen mikrobiologischen Resultate dokumentiert wurden. Bei 126 Fällen konnten weder prä- noch intraoperative Befunde ermittelt werden. In 13 Fällen stellte sich heraus, dass sich zum Zeitpunkt der Diagnostik keine Endoprothese in situ befand. Es wurden somit 162 Patienten eingeschlossen, wobei bei 5 dieser Patienten im zeitlichen Verlauf mehrere PPIs auftraten. Es verbleiben somit 167 Fälle für die letztendliche Analyse. Abbildung 9 zeigt einen Überblick der ein- sowie ausgeschlossenen Patientenfälle.

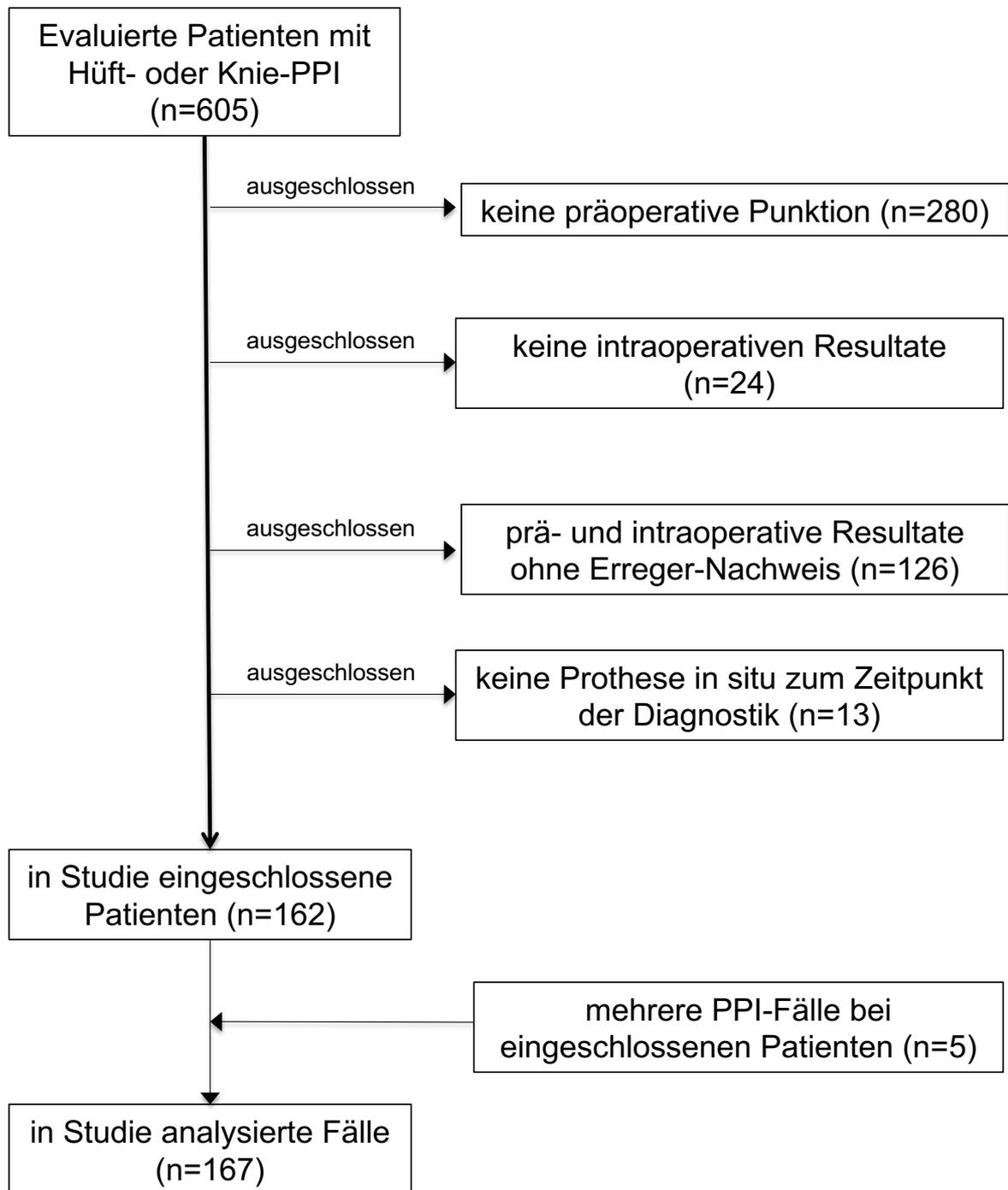


Abb. 9 Übersicht der aus- und eingeschlossenen Patientenfälle für die Analyse

3.1 Patienten- und Infektionscharakteristika

3.1.1 Demographie

Von den insgesamt 167 eingeschlossenen Fällen waren 99 (59%) weibliche und 68 (41%) männliche Patienten. Das mediane Lebensalter betrug zum Zeitpunkt der präoperativen Gelenkspunktion 73 Jahre (Spannweite: 30 - 93 Jahre). In 91 (54%) PPI-Fällen war das Knie- und in 76 (46%) das Hüftgelenk betroffen (Abb. 10).

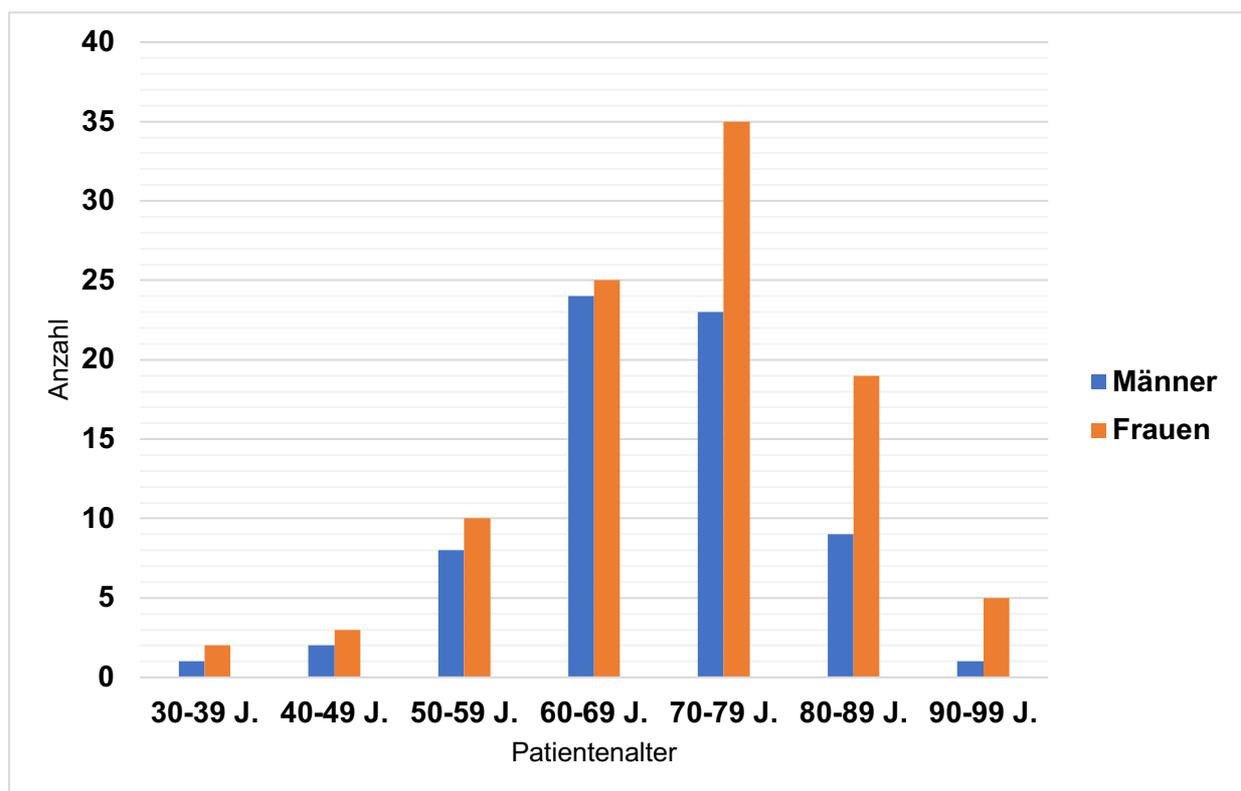


Abb. 10 Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der präoperativen Gelenkspunktion (n = 167)

3.1.2 Prothesentyp

Bei dem eingeschlossenen Patientenkollektiv war der infizierte Prothesentyp in 73 (44%) Fällen eine primäre Prothese und in 94 (56%) Fällen eine Revisionsprothese. In 29 (40%) Fällen mit Primärprothese war das Hüftgelenk und in 44 (60%) Fällen das Kniegelenk betroffen. Bei den Revisionsprothesen zeigte sich in jeweils 47 (50%) der Fälle eine Infektion im Hüft- bzw. Knieprothese.

3.1.3 Verursachende Erreger

Die Abbildung 11 gibt einen Überblick der prozentualen Verteilung der verursachenden Erreger aller Infektionen. In 88 Fällen (53%) wurde die Infektion durch einen hochvirulenten Erreger und in 62 Fällen (37%) von einem niedrig-virulenten Erreger verursacht. Bei 17 Infektionen wurde eine Mehrzahl von relevanten Erregern nachgewiesen und somit eine Mischinfektion diagnostiziert.

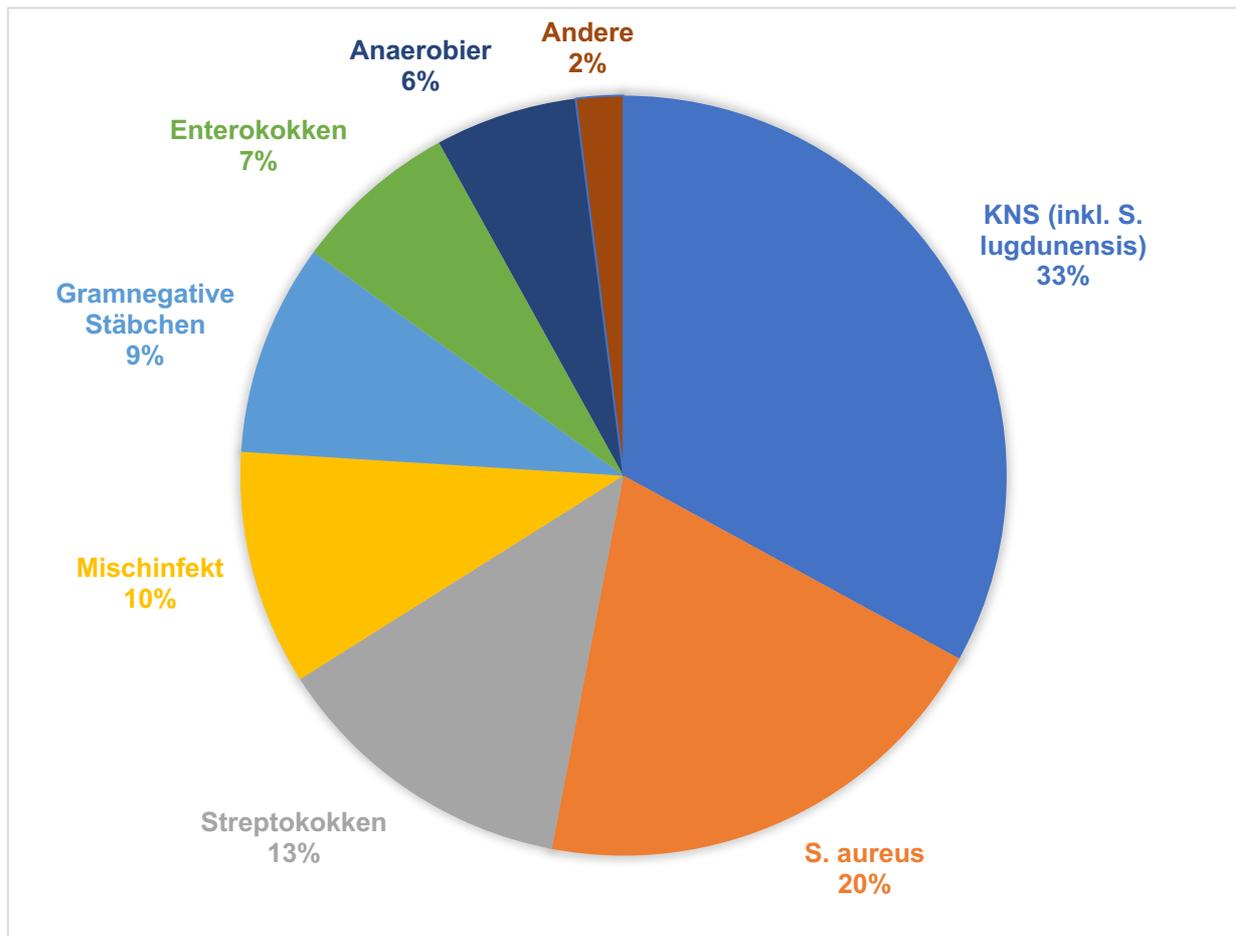


Abb. 11 Prozentuale Verteilung der verursachenden PPI-Erreger

3.1.4 Klassifikation der Infektionen

Das durchschnittliche Zeitintervall der letzten (Revisions-) Operation bis zur präoperativen Punktion im Rahmen der PPI-Diagnostik betrug 45,8 Monate (Median: 21,3 Monate; Spannweite: 0,1 - 248,8 Monate). Hinsichtlich der Klassifizierung nach dem zeitlichen Auftreten der Infektion ergab sich folgende Verteilung: in 22 (14%) Fällen trat ein Frühinfekt (< 3 Monate), in 63 (38%) Fällen ein verzögerter Infekt

(> 3 - 24 Monate) und in 79 (48%) Fällen ein Spätinfekt (> 24 Monate) auf. In den 3 übrigen Fällen konnte kein exaktes Implantationsdatum der (Revisions-) Prothese während der Recherche der Patientendaten ermittelt werden. Während bei Frühinfektionen mehr Primärprothesen betroffen waren, waren es bei den verzögerten Infektionen deutlich mehr Revisionsprothesen. In Abbildung 12 wird das zeitliche Auftreten der Infektion bezüglich der Primär- und Revisionsprothese veranschaulicht.

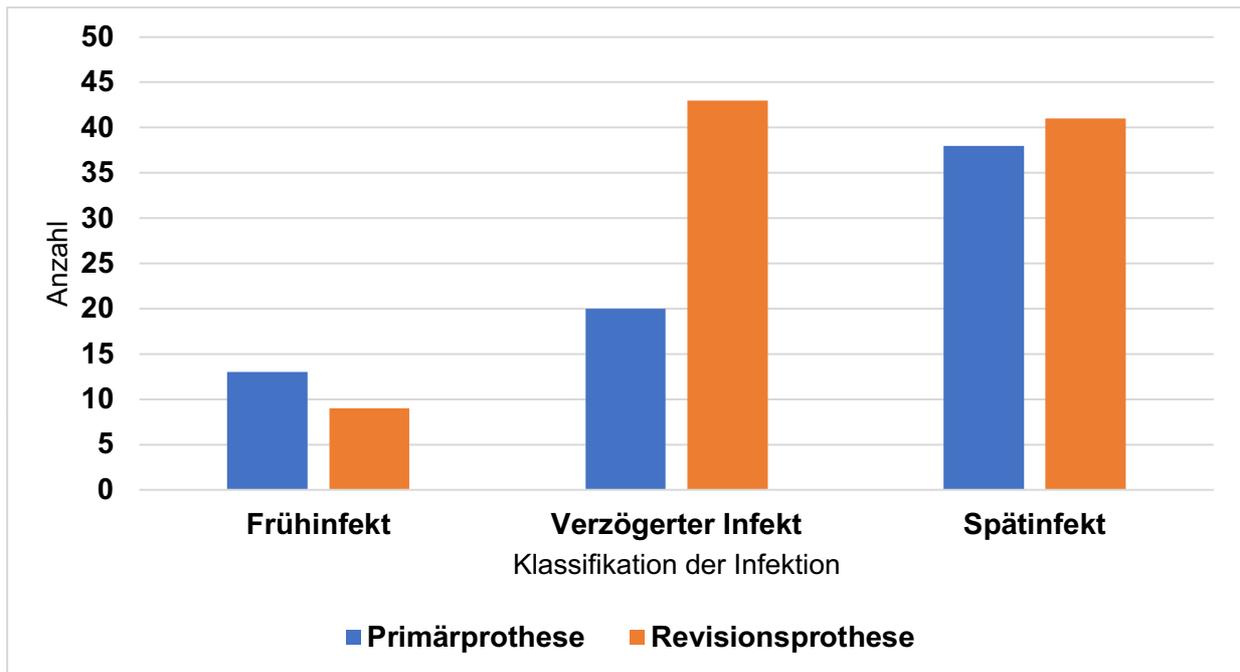


Abb. 12 Verteilung des zeitlichen Auftretens der PPI anhand Primär- vs. Revisionsprothese

3.1.5 Art des Revisionseingriffes

Bei der Unterteilung des Revisionseingriffes ergab sich für die Gesamtkohorte, dass in 40 (24%) Fällen ein Erhalt mit Wechsel der mobilen Prothesenteile der Endoprothese erfolgte. Im Großteil der Fälle kam es zu insgesamt 119 (71%) ein- oder zweizeitigen Wechsel-Operationen. Ferner wurden in 8 Fällen (5%) diagnostische Biopsien durchgeführt, davon waren 4 offene Biopsien und 4 arthroskopische Biopsien.

3.2 Antibiotikatherapie

Bei der Durchsicht sämtlicher zugänglicher Dokumentationsberichte konnte ermittelt werden, dass insgesamt 49 Patienten innerhalb von 14 Tagen vor der prä- und/oder intraoperativen Diagnostik Antibiotika erhielten. In 6 (4%) Fällen bekamen Patienten innerhalb von 14 Tagen nur vor der präoperativen Gelenkspunktion eine systemische Antibiotika-Therapie, jedoch nicht vor der Operation. In 21 (13%) Fällen erhielten die Patienten eine Antibiotika-Therapie, die erst nach der präoperativen Gelenkspunktion erfolgte und somit nur vor dem operativen Eingriff stattfand. In 22 (13%) Fällen wurde festgestellt, dass die Patienten sowohl bei der präoperativen Punktion als auch bei intraoperativen Probengewinnung unter Antibiotika-Therapie standen. Zudem zeigte sich, dass in der Gruppe mit Antibiotika der verursachende Organismus in 34 von 42 Fällen (81% - Ausschluss Mischinfektionen) und in der Gruppe ohne Antibiotika in 54 von 108 Fällen (50% - Ausschluss Mischinfektionen) ein hoch-virulenter Erreger (p-Wert: 0.0008) war. In der Gruppe ohne Antibiotika wurde die Infektion in 54 Fällen (50%) signifikant häufiger (p-Wert: < 0.001) durch einen niedrig-virulenten Erreger bedingt, wobei diese in der Gruppe mit Antibiotika in nur 8 Fällen (19%) eine PPI verursachten (Abbildung 13). Ferner war in der Gruppe, die unter Antibiotika standen, sowohl der prozentuale Anteil eines erhöhten CRP-Wertes (> 10 mg/l) in 39 von 40 verfügbaren Fälle (98%, p-Wert: 0.002) als auch der durchschnittliche CRP-Wert (166 mg/l) signifikant höher (p-Wert: 0.035) als in der Gruppe ohne Antibiotika (in 64 von 84 verfügbaren Fällen, entspricht 76% der Fälle, durchschnittlicher CRP-Wert: 137 mg/l). Bei Patienten, die vor der präoperativen Punktion Antibiotika erhielten, war in 21 von 22 Fällen (95%) die Zellzahl im Punktat signifikant erhöht. In der Gruppe ohne vorherige Antibiotika-Behandlung war in 79% der Fälle (66 von 84 Fällen) die Zellzahl im Punktat erhöht (p-Wert: 0.1143), was die floride bzw. akute Natur der Infektionen unter Antibiotika weiter untermauert.

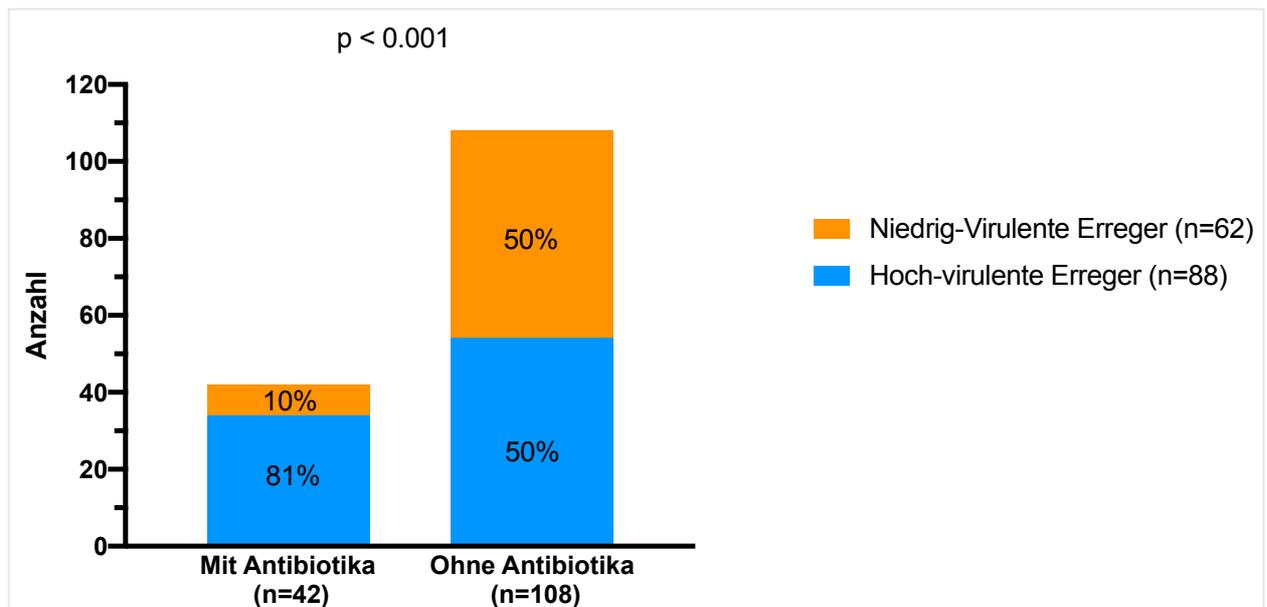


Abb. 13 Einfluss vorheriger Antibiotika-Therapie und ermittelter Erreger

3.3 Detektionsraten der prä- und intraoperativen diagnostischen Tests

Es wurden die Detektionsraten zur Ermittlung einer PPI für die prä- sowie intraoperativen Parameter berechnet. Die präoperativen Parameter umfassen die Entzündungsmarker im Blut (C-reaktives Protein und Leukozyten) sowie der Synovialflüssigkeit (Leukozyten) und einen positiven mikrobiologischen Erregernachweis. Für die intraoperativen Parameter wurden ebenfalls die Entzündungsmarker in der Synovialflüssigkeit (Leukozyten) sowie der histopathologische Befund des Gewebes und die positiven mikrobiologischen Ergebnisse aus der Synovialflüssigkeit, dem periprothetischen Gewebe und der Sonikation berücksichtigt.

In der retrospektiven Analyse zeigte sich, dass nicht in jedem PPI-Fall der entsprechende diagnostische Parameter bzw. Befund zur Verfügung stand. Aufgrund dessen, dass ausschließlich PPIs in diese Studie mitaufgenommen wurden und keine Vergleichsgruppe mit aseptischen Prothesenversagen, konnten weder eine Spezifität noch ein positiver und negativer prädiktiver Wert berechnet werden. Die Tabellen 5 und 6 zeigen einen Überblick der berechneten Parameter.

Variable	Alle Fälle (n=167)
Präoperative Diagnostik Serum, Nr. (in %) Erhöhtes CRP (> 10 mg/l) Erhöhte Leukozyten-Zahl im Blut (> 11/nl)	103/124 (83%) 45/124 (36%)
Präoperative Diagnostik Synovialflüssigkeit, Nr. (in %) Erhöhte Leukozyten-Zahl in der Synovialflüssigkeit (absolut <u>oder</u> Anteil Granulozyten) - absolute Leukozytenzahl (> 2000/ul) - Granulozyten (> 70%) Positive Mikrobiologie (Synovialflüssigkeit)	105/125 (84%) 104/125 (83%) 77/110 (70%) 110/167 (66%)
Präoperative Punktion gesamt, Nr. (in %) (Zellzahl und/oder mikrobiologischer Befund positiv)	137/167 (82%)

Tab. 5 Detektionsrate präoperativer diagnostischer Methoden

Variable	Alle Fälle (n=167)
Intraoperative Diagnostik, Nr. (in %) Erhöhte Leukozyten-Zahl in der Synovialflüssigkeit (absolut <u>oder</u> Anteil Granulozyten)	46/61 (75%)
Positive Histopathologie Gewebe (Typ II oder Typ III)	126/145 (87%)
Positive Mikrobiologie - Synovialflüssigkeit - Periprothetisches Gewebe - Sonikation	81/138 (59%) 108/162 (67%) 95/128 (74%)
Intraoperative Diagnostik gesamt, Nr. (in %) (Ergebnisse der mikrobiologischen Befunde der Synovialflüssigkeit, periprothetischen Gewebe, Sonikation)	153/167 (92%)

Tab. 6 Detektionsrate intraoperativer diagnostischer Methoden

3.4 Vergleich der mikrobiologischen Diagnostik in verschiedenen Subgruppen

3.4.1 Knie- und Hüft-Endoprothesen

Bei einer PPI des Hüftgelenks konnte die präoperative Punktion in 46 Fällen (Detektionsrate: 61%) und die intraoperativen Befunde in 72 Fällen (95%) den Erreger ermitteln (p-Wert: < 0.0001). Bei einer PPI des Kniegelenks erzielte das präoperative

Punktat in 64 Fällen (70%) und die intraoperativen Befunde in 81 Fällen (89%) ein positives Ergebnis (p-Wert: 0.003).

3.4.2 Primär- und Revisions-Endoprothesen

In den 73 Fällen mit einer Primär-Prothese wurde in 49 Fällen (67%) ein richtig-positiver Befund in der präoperativen Punktion festgestellt. Durch die intraoperative mikrobiologische Diagnostik konnte in 68 Fällen (93%) eine PPI ermittelt werden (p-Wert:< 0.0001). Bei den Revisionsprothesen konnte durch die präoperative Diagnostik in 61 Fällen (65%) und durch die intraoperativen mikrobiologischen Untersuchungen in 85 Fällen (90%) eine PPI diagnostiziert werden (p-Wert: < 0.0001).

3.4.3 Zeitpunkt der Infektion

In den 22 Fällen mit einem Frühinfekt (< 3 Monate) konnte die präoperative Punktion in 16 Fällen (73%) und die intraoperativen Befunde der Mikrobiologie in 20 Fällen (91%) die Infektion ermitteln (p-Wert: 0.240). Bei den 63 Fällen mit einem verzögerten Infekt (> 3 - 24 Monate) wurde dieser durch die präoperative Punktion in 40 Fällen (63%) und anhand der intraoperativen mikrobiologischen Diagnostik in 59 Fällen (94%) erfasst (p-Wert: < 0.0001). Im Rahmen der 79 Fälle mit einem Spätinfekt (> 24 Monate) konnte das präoperative Punktat in 52 Fällen (66%) und die intraoperativen mikrobiologischen Befunde in 72 Fällen (91%) ein richtiges Ergebnis liefern (p-Wert: 0.0002). Die Abbildung 14 gewährt eine Übersicht der genannten Resultate.

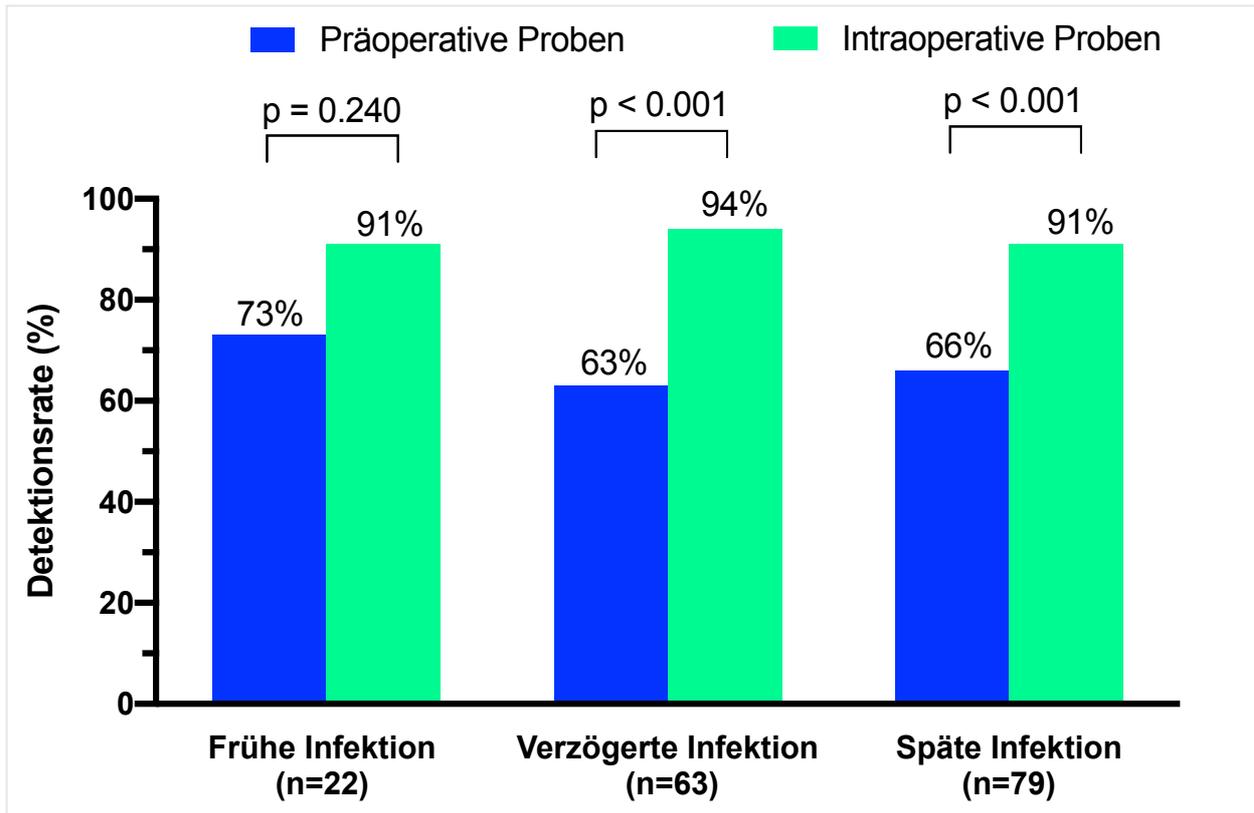


Abb. 14 Übersicht der Detektionsraten nach Erreger-Klassifikation und Zeitpunkt der Infektion

3.4.4 Virulenz des Erregers

Die Klassifikation der ermittelten Organismen in den mikrobiologischen Befunden ist in der Tabelle 7 angegeben. Die Einteilung der verursachenden Organismen nach klinischer Relevanz zeigte, dass die präoperative Punktion in 75 (85%) und die intraoperative Diagnostik in 78 von 88 Fällen (89%) den hoch-virulenten Erreger korrekt ermittelte (p-Wert: 0.6555). In den 62 Fällen mit einem niedrig-virulenten Erreger als Auslöser der PPI, konnte die präoperative Punktion in 25 (40%) und die intraoperative mikrobiologische Diagnostik in 58 Fällen (94%) ebendiesen identifizieren (p-Wert: < 0.0001). Die Abbildung 15 veranschaulicht diese Ergebnisse.

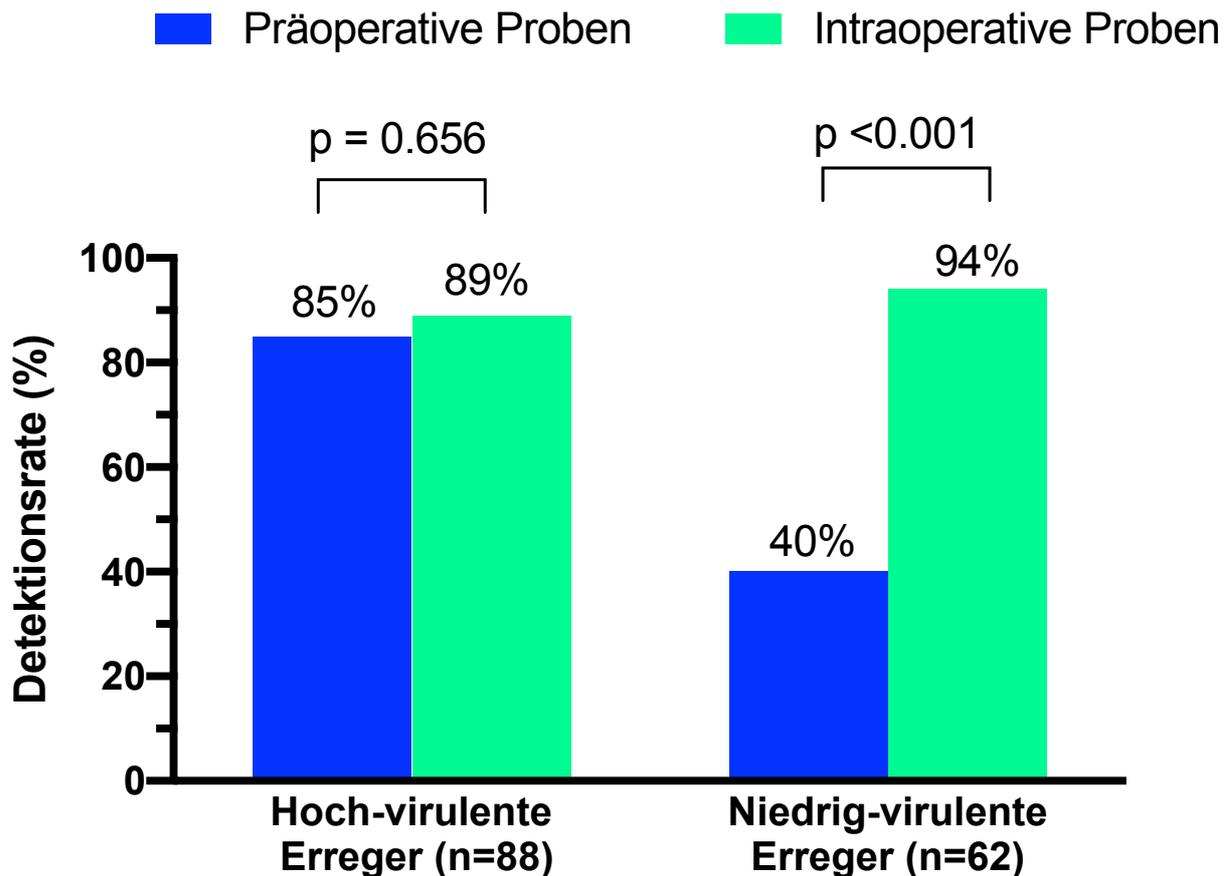


Abb. 15 Detektionsrate in Prozent für hoch- und niedrig-virulente Erreger

3.4.5 Einzelner Erreger (-Gruppen)

Eine detaillierte Zusammenfassung für die Detektionsrate der präoperativen Punktion sowie der intraoperativen Diagnostik für einzelne Pathogene bzw. Pathogen-Gruppen ist in Tabelle 7 abgebildet.

Wie aus der Tabelle 7 ersichtlich wird, wurden mithilfe der präoperativen Punktion 110 Fälle (66%) und durch die intraoperative mikrobiologische Diagnostik 153 Fälle (92%) der insgesamt 167 PPI-Fälle identifiziert (p-Wert: < 0.0001). Die Abbildung 16 veranschaulicht die jeweiligen Detektionsraten für die einzelnen Pathogene (-Gruppen) der prä- sowie intraoperativen Mikrobiologie-Befunde. Die Tabelle 8 gibt eine Zusammenfassung der einzelnen prä- sowie intraoperativen Detektionsraten entsprechend verschiedener Pathogene (-Gruppen).

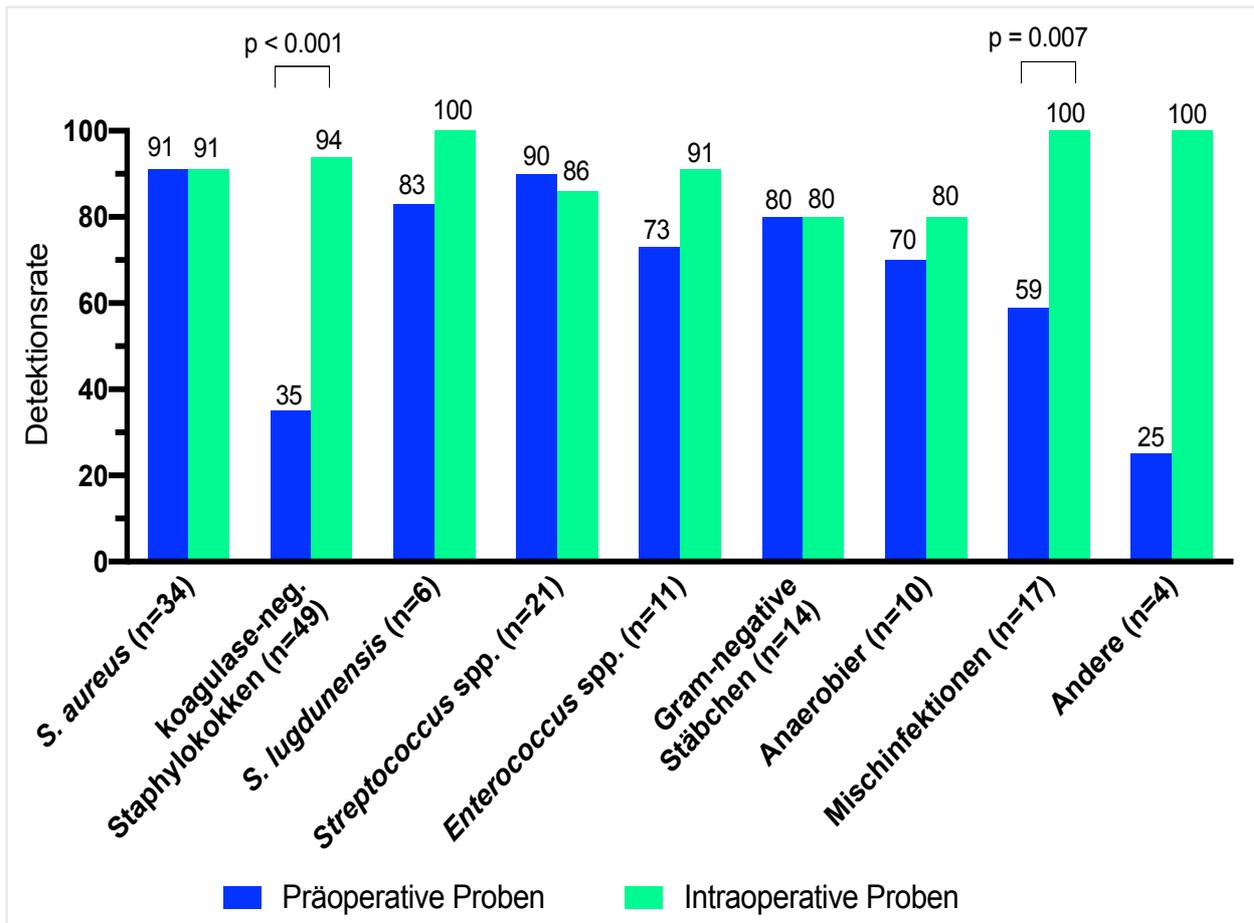


Abb. 16 Detektionsrate in Prozent der prä- und intraoperativen Diagnostik nach Unterteilung der einzelnen Organismen (-gruppen)

Andere (n=4): *Candida albicans* (n=2), *Candida parapsilosis* (n=1), *Corynebacterium striatum* (n=1)

Erreger	Alle Fälle (n=167)	Präoperative Mikrobiologie Befunde		Intraoperative Mikrobiologie Befunde		p-Wert
		Absolut	Detektionsrate	Absolut	Detektionsrate	
KNS¹	49 (29%)	17	35%	46	94%	< 0.0001
<i>S. aureus</i>	34 (20%)	31	91%	31	91%	1.000
<i>S. lugdunensis</i>	6 (4%)	5	83%	6	100%	1.000
Streptokokken²	21 (13%)	19	90%	18	86%	1.000
Enterokokken³	11 (7%)	8	73%	10	91%	0.587
Gramnegative Stäbchen⁴	15 (9%)	12	80%	12	80%	1.000
Anaerobier⁵	10 (6%)	7	70%	8	80%	1.000
Andere⁶	4 (2%)	1	25%	4	100%	0.143
Mischinfektion	17 (10%)	10	59%	17	100%	0.0072
Hoch-virulente Erreger	88 (53%)	75	85%	78	89%	0.6555
Niedrig-virulente Erreger	62 (37%)	25	40%	58	94%	<0.0001
Total	167	110	66%	153	92%	< 0.0001

Tab. 7 Detektionsrate einzelner Pathogene; 1 *S. epidermidis* (n=43), *S. hominis* (n=5), *S. capitis* (n=1); 2 *S. dysgalactiae* (n=9), *S. oralis* (n=5), *S. agalactiae* (n=4), *S. anginosus* (n=1), *S. gallolyticus* ssp (n=1), *S. sanguinis* (n=1), *S. salivarius* (n=1); 3 *E. faecalis* (n=11), *E. faecium* (n=1); 4 *Escherichia coli* (n=8), *Enterobacter cloacae* (n=3), *Campylobacter coli* (n=1), *Enterobacter aerogenes* (n=1), *Proteus mirabilis* (n=1), *Pseudomonas aeruginosa* (n=1); 5 *Cutibacterium acnes* (n=4), *Peptostreptococcus micros* (n=2), *Bacteroides fragilis* (n=1), *Clostridium perfringens* (n=1), *Cutibacterium avidum* (n=1), *Parvimonas micra* (n=1); 6 *Candida albicans* (n=2), *Candida parapsilosis* (n=1), *Corynebacterium striatum* (n=1)

Erreger	Synovial- flüssigkeit (präoperativ)	Synovial- flüssigkeit (intraoperativ)	Gewebe	Sonikation
KNS	35% (17/49)	36% (15/42)	57% (28/49)	68% (26/38)
<i>S. aureus</i>	91% (31/34)	76% (22/29)	85% (29/34)	82% (23/28)
<i>S. lugdunensis</i>	83% (5/6)	60% (3/5)	83% (5/6)	80% (4/5)
Streptokokken	90% (19/21)	75% (12/16)	48% (10/21)	79% (11/14)
Enterokokken	73% (8/11)	33% (2/6)	70% (7/10)	86% (6/7)
Gramnegative Stäbchen	80% (12/15)	67% (10/15)	69% (9/13)	70% (7/10)
Anaerobier	70% (7/10)	50% (4/8)	56% (5/9)	78% (7/9)
Andere¹	25% (1/4)	50% (2/4)	50% (2/4)	50% (1/2)
Hoch-virulente Erreger	85% (75/88)	69% (50/72)	72% (61/85)	78% (51/65)
Niedrig-virulente Erreger	40% (25/62)	38% (20/52)	57% (35/61)	71% (34/48)

Tab. 8 Detektionsrate der unterschiedlichen mikrobiologischen Untersuchungen für die einzelnen Erreger (-gruppen); 1 *Candida albicans* (n=2), *Candida parapsilosis* (n=1), *Corynebacterium striatum* (n=1)

3.5 Positivitätsraten der nicht-mikrobiologischen Diagnostik

In den 124 Fällen mit einem vorhandenen präoperativen Serum-Marker war in 103 Fällen (84%) ein erhöhter CRP- und in 45 Fällen (36%) ein erhöhter Leukozyten-Wert vorhanden. Die präoperative Zellzahl (absolute Leukozytenzahl ≥ 2000 oder prozentualer Granulozyten-Anteil $\geq 70\%$) im Punktat war in 105 von 125 Fällen (84%) erhöht. Die histopathologischen Befunde (Typ II oder III) konnten in insgesamt 126 von 145 Fällen (87%) eine PPI bestätigen.

Für die Berechnung der Positivitätsraten der einzelnen Erreger wurden sämtliche Mischinfektionen ausgeschlossen. Infektionen mit KNS wurden vor allem mittels der präoperativen Zellzahl im Punktat (82%) sowie der histopathologische Befunde (91%) nachgewiesen. Bei den PPI mit *S. aureus* wurde deutlich, dass diese schwerpunktmäßig durch den präoperativen Serum-CRP Wert (100%), präoperative Zellzahl im Punktat (96%) und histopathologischen Ergebnisse (88%) bestätigt wurden. *S. lugdunensis* wies, mit Ausnahme des präoperativen Serum-Leukozyten Wertes (40%), in allen weiteren nicht-mikrobiologischen Tests eine 100% Positivitätsrate auf. Streptokokken zeigten die höchste Positivitätsrate beim präoperativen Serum-CRP Wert (92%), der präoperativen Zellzahl im Punktat (87%) und bei den histopathologischen Ergebnissen (94%). Der Serum-CRP besaß bei den Infekten mit Enterokokken die höchste Positivitätsrate (75%). In der Gruppe der gramnegativen Stäbchen waren besonders der präoperative Serum-CRP Wert (85%) und präoperative Zellzahl im Punktat (91%) sensitiv. Für Anaerobier hatte die Histopathologie (89%) die höchste Rate richtig-positiver Ergebnisse. Andere Erreger wurden am ehesten durch die präoperative Zellzahl im Punktat (75%) detektiert. Es ist festzuhalten, dass der präoperative Leukozyten Wert im Blut für sämtliche Erreger, ausgenommen bis auf Andere Erreger mit lediglich 5 Fällen und somit geringer Aussagekraft, die geringste Positivitätsrate aufwies (0% - 64%). Eine umfassende Übersicht gibt die Tabelle 9.

Erreger	Serum-CRP	Leukozyten im Blut	Zellzahl in Synovialflüssigkeit	Histo-Pathologie
KNS	24/34 (71%)	5/33 (15%)	32/39 (82%)	39/43 (91%)
<i>S. aureus</i>	30/30 (100%)	14/29 (48%)	22/23 (96%)	28/32 (88%)
<i>S. lugdunensis</i>	5/5 (100%)	2/5 (40%)	4/4 (100%)	5/5 (100%)
Streptokokken	12/13 (92%)	9/14 (64%)	13/15 (87%)	15/16 (94%)
Enterokokken	6/8 (75%)	0/10 (0%)	5/7 (71%)	7/10 (70%)
Gramnegative Stäbchen	11/13 (85%)	6/12 (50%)	10/11 (91%)	11/14 (79%)
Anaerobier	4/6 (67%)	2/6 (33%)	6/8 (75%)	8/9 (89%)
Andere¹	1/2 (50%)	1/2 (50%)	3/4 (75%)	0/2 (0%)
Hoch-virulente Erreger	91% (64/70)	44% (31/71)	90% (55/61)	86% (67/78)
Niedrig-virulente Erreger	70% (29/41)	20% (8/40)	80% (40/50)	87% (46/53)

Tab. 9 Detektionsrate der unterschiedlichen nicht-mikrobiologischen Untersuchungen für die einzelnen Erreger (-gruppen); 1 *Candida albicans* (n=2), *Candida parapsilosis* (n=1), *Corynebacterium striatum* (n=1)

3.6 Konkordanz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde

Die Konkordanz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde zeigte, dass in 87 Fällen (52%) die Ergebnisse vollständig konkordant miteinander waren. In 80 Fällen (48%) lag keine bzw. nur eine teilweise Konkordanz der mikrobiologischen Befunde vor. In 14 Fällen (8%) konnte ausschließlich präoperativ ein Erreger signifikant nachgewiesen werden. In 57 Fällen (34%) gelang nur durch die intraoperative Diagnostik der Nachweis des Erregers. Ferner zeigte sich, dass in 3 Fällen (2%) mittels der präoperativen Punktion ein zusätzlicher Erreger ermittelt wurde, welcher durch die intraoperative Diagnostik nicht nachgewiesen werden konnte. Andererseits wurde in 6 Fällen (4%) durch die intraoperative Diagnostik zusätzlich ein Erreger festgestellt,

welcher jedoch nicht in den präoperativen Befunden detektiert wurde. Im Ganzen zeigte sich, dass durch die präoperative Punktion in 63 Fällen (38%) der Erreger bzw. zusätzliche Erreger nicht ermittelt werden konnten. Im Vergleich dazu konnte mittels der intraoperativen Diagnostik in 17 Fällen (10%) der Erreger bzw. zusätzliche Erreger nicht bestimmt werden. Die Tabelle 10 und Abbildung 17 vermitteln eine detaillierte Auflistung bzw. Darstellung der (Dis-) Kongruenz der prä- sowie intraoperativen Befunde des verursachenden Organismus der PPI. Die absolute Übereinstimmung für hoch-virulente Erreger liegt bei 74%, wohingegen sie für niedrig-virulente Erreger nur 34% beträgt (p-Wert: <0.0001). Ferner werden niedrig-virulente Erreger, bei vollständiger Diskordanz der prä- und intraoperativen Befunde, vor allem mittels intraoperativer Methoden in 90% der Fälle nachgewiesen - anhand der präoperativen Diagnostik nur in 10% der Fälle.

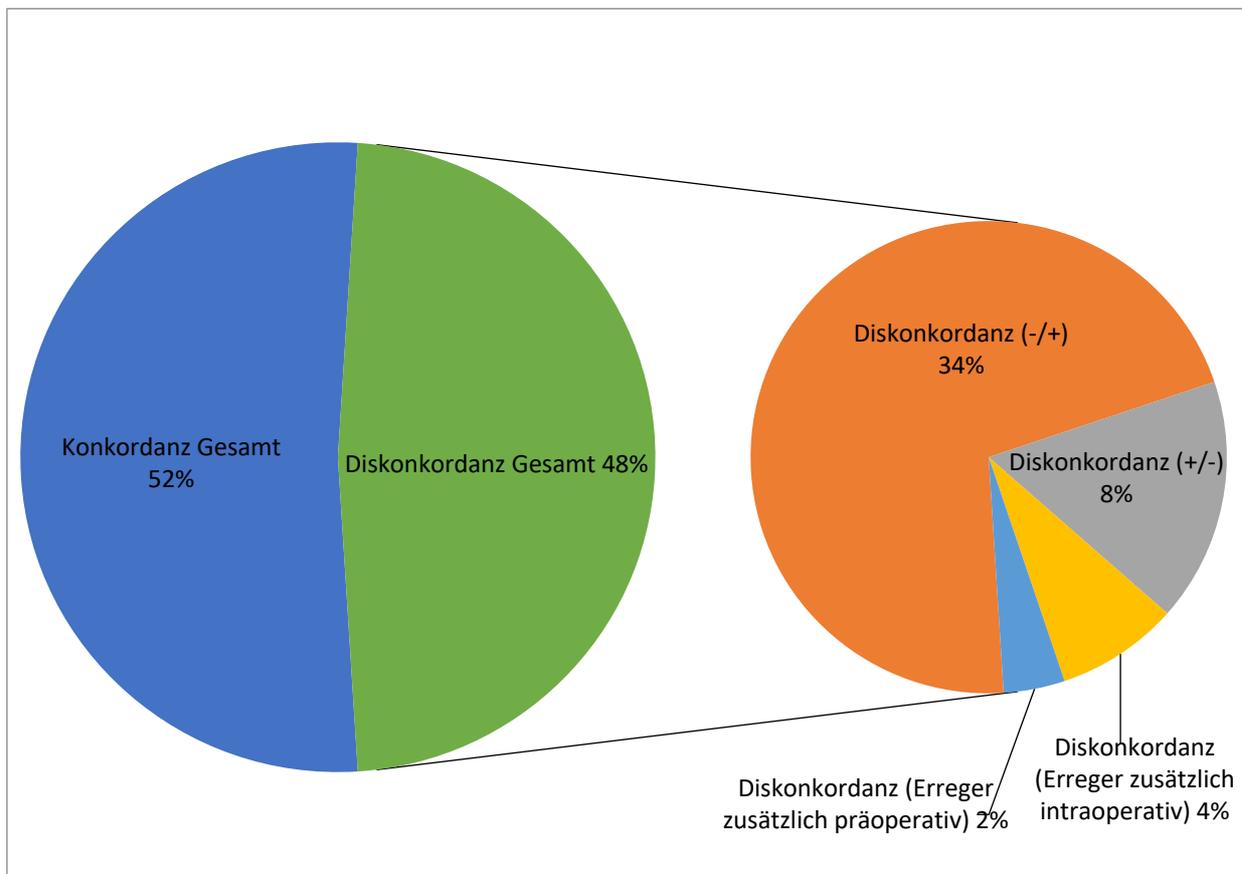


Abb. 17 Prozentualer Anteil der ermittelten (Dis-) Kongruenzen für die prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde

Diagnostischer Test		Erreger der PPI	
Präoperativ	Intraoperativ		
+	+	87 (52%)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=28) Streptokokken (n=17) KNS (n=14) Gramnegative Stäbchen (n=10) Enterokokken (n=7) Anaerobier (n=6) <i>Staphylococcus lugdunensis</i> (n=5) <i>Candida albicans</i> (n=1)
Total konkordant		87	
+	-	14 (8%)	KNS (n=3) <i>Staphylococcus aureus</i> (n=3) Streptokokken (n=3) <i>Cutibacterium acnes</i> (n=1) <i>Enterococcus faecalis</i> (n=1) Gramnegative Stäbchen (n=1)
-	+	57 (34%)	KNS (n=36) Enterokokken (n=7) Anaerobier (n=5) <i>Staphylococcus aureus</i> (n=5) Gramnegative Stäbchen (n=4) Streptokokken (n=3) <i>Corynebacterium</i> (n=2) <i>Candida spp</i> (n=2) <i>Staphylococcus lugdunensis</i> (n=1)
+	+	3 (2%)	KNS (n=2) <i>Staphylococcus aureus</i> (n=2) <i>Cutibacterium acnes</i> (n=1) <i>Escherichia coli</i> (n=1)
+	+	6 (4%)	Enterokokken (n=3) KNS (n=3) Gramnegative Stäbchen (n=3) <i>Cutibacterium acnes</i> (n=2) Streptokokken (n=2) <i>Candida albicans</i> (n=1)
Total diskordant		80 (48%)	

Tab. 10 Konkordanz der präoperativen und intraoperativen mikrobiologischen Resultate

3.7 Einfluss der Antibiotika auf die Detektionsrate

In insgesamt 49 Fällen (29%) wurde festgestellt, dass der Patient unter dem Einfluss eines Antibiotikums stand. In 118 Fällen (71%) wurde kein Antibiotikum verabreicht. Davon erhielten 13% der Fälle (n=22) vor der Gelenksaspiration und präoperativ eine Antibiotika-Therapie. In 4% der Fälle (n=6) bekam der Patient nur vor der Gelenkspunktion und in 13% der Fälle (n=21) ausschließlich präoperativ eine antimikrobielle Behandlung. Kumulativ ergibt sich daraus, dass eine Antibiotika-Therapie in 28 Fällen (17%) vor der Gelenkspunktion und in 43 Fällen (26%) vor dem operativen Eingriff stattfand. In der Gruppe, in der die Patienten generell ein Antibiotikum (n=42, Ausschluss von Mischinfektionen) erhielten, waren 34 Fälle (81%) durch hoch-virulente und 8 Fälle (19%) durch niedrig-virulente Organismen verursacht (p-Wert: 0.0008).

	Keine Antibiotika (n=118)	Antibiotika vor präoperativer Punktion (n=28)	Antibiotika vor OP (n=43)
Detektionsrate präoperative Punktion	58% (68/118)	93% (26/28)	84% (36/43)
Detektionsrate intraoperative Mikrobiologie gesamt	92% (109/118)	89% (25/28)	88% (38/43)
Konkordanz	44% (52/118)	75% (21/28)	67% (29/43)
Diskordanz vollständig	50% (59/118)	18% (5/28)	28% (12/43)
Diskordanz (nur oder zusätzlich intraoperativ Erreger)	47% (55/118)	11% (3/28)	19% (8/43)
Diskordanz (nur oder zusätzlich präoperativ Erreger)	9% (11/118)	14% (4/28)	14% 6/43)
Hoch-virulente Erreger*	50% (54/108)	76% (19/25)	83% (30/36)
Niedrig-virulente Erreger*	50% (54/108)	24% (6/25)	17% (6/36)

Tab. 11 Detektionsraten sowie (Dis-) Konkordanz der präoperativen und intraoperativen mikrobiologischen Diagnostik bzw. Resultate und Anteil hoch- und niedrig-virulenter Erreger in den Fällen mit oder ohne Antibiotika

* Ausschluss von Mischinfektionen

Tabelle 11 veranschaulicht die Detektionsraten der prä- und intraoperativen Diagnostik, den Anteil der Dis-/Konkordanz sowie das Vorkommen der hoch- und niedrig-virulenten Erreger bei Patienten mit und ohne Antibiotika.

4 Diskussion

Diese retrospektive Studie umfasst insgesamt 167 Fälle mit periprothetischen Infektionen und präoperativer Gelenkspunktion. Im Vergleich zu ähnlichen Studien mit der konkreten Fragestellung der Konkordanz der präoperativen und intraoperativen mikrobiologischen Ergebnisse besitzt diese Studie die größte Population. Unsere Kohorte hat ein Medianalter von 73 Jahren zum Zeitpunkt der präoperativen Gelenkspunktion. In anderen Studien lag das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Operation in einer Spanne von 61 bis 69 Jahren. Im Gegensatz zu weiteren Studien, bei denen überwiegend Männer betroffen waren (Spanne: 42-58%), dominiert in dieser Studie das weibliche Geschlecht mit 99 (59%) weiblichen und 68 (41%) männlichen Patienten (91, 94-96). Für unsere Population war das Kniegelenk in 91 (54%) Fällen und das Hüftgelenk in 76 (46%) Fällen betroffen, was vergleichbar mit bisher publizierten Studien zu diesem Sachverhalt ist (Kniegelenk Spanne: 49-60%) (91, 94). In 73 (44%) Fällen war die Primär-Prothese und in 94 (56%) Fällen die Revisionsprothese in unserer Kohorte infiziert. Declercq et al. hatte in seiner Studie eine Verteilung von 60% Primär- und 40% Revisionsprothesen (94). Dagegen hatte Shanmugasundar et al. einen wesentlich geringeren Anteil an Patienten mit vorherigen Revisionsoperationen (Hüfte: 27%, Knie: 17%) (91). Wir fanden in 22 (14%) Fällen einen Früh-, in 63 (38%) Fällen einen verzögerten und in 79 (48%) Fällen einen Spätinfekt vor. Declercq et al. berichtete von keinem einzigen Frühinfekt (< 3 Monate), jedoch einem 57%igen Anteil von verzögerten Infekten (3 - 24 Monate) und 43%igen Anteil von Spätinfekten (> 24 Monaten) (94). Shanmugasundar et al. gab für seine Population eine Aufteilung in Frühinfekte (< 4 Wochen) bei Hüftgelenken in 32% der Fälle und Kniegelenken in 28% der Fälle an. Spätinfekte (> 4 Wochen) traten bei ihm in 68% der Fälle für Hüft- und 72% der Fälle für Kniegelenke auf (91).

4.1 Diagnostische Wertigkeit der Kulturen der Synovialflüssigkeit

Eine der Fragestellungen dieser Dissertation analysiert die diagnostische Wertigkeit der prä- und intraoperativen Kulturen der Synovialflüssigkeit im Hinblick auf die finale Diagnose der PPI. Für die präoperative mikrobiologische Untersuchung der Synovialflüssigkeit, welche die einzige präoperative Methode ohne chirurgischen Eingriff darstellt, ergab sich für unsere Kohorte eine Detektionsrate von 66% (110/167). Im Vergleich zu einer Meta-Analyse von Qu et al. (78) mit Berücksichtigung von 34 Studien (Betrachtungszeitraum: 01/1990 bis 05/2013) war die zusammengefasste Sensitivität dort mit 72% und die Spezifität mit 95% angegeben. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse sind jedoch nur eingeschränkt verwertbar aufgrund der Inhomogenität der einzelnen Studien und ihrer unterschiedlichen Kriterien für die Definition einer PPI, welche in diesem Fall die Diagnose-Richtlinien der *American Academy of Orthopaedic Surgeon* (AAOS) und *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) waren. Beispielsweise wird die Virulenz des ermittelten Erregers aus der Synovialflüssigkeit durch die AAOS-Kriterien nicht bewertet, sondern es muss ausschließlich der phänotypisch identische Erreger in mindestens zwei separaten Proben vorliegen, um als PPI zu gelten (83). Es ist hinlänglich bekannt, dass vor allem die Kultivierung von niedrig-virulenten Erregern in der Synovialflüssigkeit bei den sogenannten low-grade Infektionen eine Herausforderung darstellt. Diese niedrig-virulenten Erreger zeichnen sich unter anderem durch ein langsames Wachstum aus. Ferner leben diese Erreger größtenteils im Biofilm und in nur geringer Zahl als planktonische Bakterien in der umgebenden Synovialflüssigkeit. Konsekutiv bestehen bei den Betroffenen zumeist nur eine geringe und spätere klinische Symptomatik sowie normal bis leicht erhöhte Entzündungsmarker im Serum (24, 25, 27, 97). Der wahre diagnostische Wert der Synovialflüssigkeit hängt maßgeblich davon ab, inwiefern die Gelenkspunktion ordnungsgemäß durchgeführt wurde sowie von weiteren Faktoren, z.B. einer möglichen Kontamination während der Punktion oder einer intraoperativen, vorherigen Antibiotika-Einnahme, der Dauer sowie Methodik der Kultivierung und der Menge der entnommenen Synovialflüssigkeit. Möglicherweise ist die geringere Detektionsrate der präoperativen Synovialflüssigkeit in unserer Studie auf die eng definierten Diagnosekriterien zurückzuführen. Es müssen dabei mindestens zwei identische niedrig-virulente Erreger bzw. Organismen der residenten Hautflora in der Kinder-Blutkulturflasche oder ein einziger Nachweis im Nativ-Befund vorliegen, um als

signifikant zu gelten. Falls der Patient vor der präoperativen Punktion unter Antibiotika stand, wurde bereits der Nachweis eines positiven Befundes in der Kinder-Blutkulturflasche als richtig-positiv gedeutet. Prinzipiell stellt der einmalige Nachweis eines hoch-virulenten Erregers bzw. Organismus der residenten Hautflora einen signifikanten Nachweis dar (27, 98). Zudem zeigte sich für unsere Patienten-Population, dass hoch-virulente Erreger höhere Detektionsrate in der präoperativen Synovialflüssigkeit von 85% aufweisen. Niedrig-virulente Erreger wurden vergleichsweise mit einer geringeren Rate von 40% durch die präoperative Synovialflüssigkeit detektiert. Diese Ergebnisse stehen im Kontrast zu denen von Shanmugasundaram et al., der angab, dass die Organismus-Virulenz keinen Einfluss auf die Isolierung des Erregers hat (91). Zudem berichtete Bicart-See et al., dass die Art des Erregers mit keinem signifikanten Unterschied in der Genauigkeit der präoperativen Gelenkspunktion assoziiert ist (99).

Bei der Betrachtung unserer Ergebnisse wird deutlich, dass die Virulenz des Erregers einen entscheidenden Einfluss darauf hat, ob in der Mikrobiologie der Synovialflüssigkeit ein richtig-positiver Befund gewonnen wird. Der Befund von hoch-virulenten Erreger in der Synovialflüssigkeit ist häufiger korrekt und zuverlässig, wobei der Nachweis von niedrig-virulenten Erregern bzw. Organismen der residenten Hautflora hinterfragt und mit weiteren mikrobiologischen Befunden als Ganzes bewertet werden sollte.

4.2 Vergleich der Detektionsrate der Mikrobiologie der prä- und intraoperativen Diagnostik

Ein weiteres Augenmerk wurde auf den direkten Vergleich der mikrobiologischen Ergebnisse der prä- und intraoperativen Diagnostik gelegt. Während die Detektionsrate in der präoperativen Mikrobiologie der Synovialflüssigkeit nur 66% betrug, wurde in den intraoperativen mikrobiologischen Ergebnissen (inklusive Synovialflüssigkeit, periprothetisches Gewebe, Sonikation) das verursachende Pathogen in 92% der Fälle (153/167 Fällen) detektiert. Die geringste Detektionsrate der intraoperativen Mikrobiologie-Befunde besaß die Synovialflüssigkeit mit 59%, gefolgt von den Befunden des periprothetischen Gewebes mit 67%. Der Nachweis eines Erregers gelang mit einer

Detektionsrate von 74% am zuverlässigsten mittels der Sonikation. Auffallend ist auch hier, dass niedrig-virulente Erreger mit 94%iger durch die intraoperative Diagnostik signifikant häufiger detektiert werden als durch die präoperative Diagnostik (p-Wert: < 0.0001).

Beim Vergleich der Ergebnisse der prä- und intraoperativen Mikrobiologie-Befunde der Synovialflüssigkeit wird deutlich, dass diese weitgehend eine übereinstimmende Detektionsrate aufweisen. Die Ausnahmen stellen die hoch-virulenten Erreger (69%, 50/72 Fällen) dar, die intraoperativ eine noch geringere Detektionsrate hatten. Es ist davon auszugehen, dass dies teilweise durch die Antibiotika-Therapie bedingt ist, welche im Anschluss an die präoperative Punktion begonnen wurde und somit die intraoperativen Ergebnisse negativ beeinflusst hat. Parvizi et al. postulierte eine Sensitivität der intraoperativen Synovialflüssigkeit von bis zu 90% (100). In der von ihm durchgeführten Studie wurde eine PPI großzügig definiert und so war in etwa bereits ein einziger intraoperativer Erregernachweis in der Kultur als richtig-positiv gewertet. Des Weiteren wurde in der Methodik nicht beschrieben, inwiefern die intraoperativen Proben weiterverarbeitet wurden, was letztendlich Einfluss auf die Ermittlung eines Mikroorganismus hat (101). Auf Basis unserer Ergebnisse stellen wir zum einen fest, dass die Kultivierung der intraoperativen Synovialflüssigkeit keinen wesentlichen Mehrwert mit sich bringt, zum anderen empfehlen wir, dass die mikrobiologischen Ergebnisse des periprothetischen Gewebes und der Sonikation vorrangig bewertet werden sollten.

Die Gewebeproben (57%) sind vor allem bei KNS-bedingten PPIs gegenüber der präoperativen Synovialflüssigkeit (35%) überlegen, wohingegen sich bei Streptokokken-Infektionen die präoperative Synovialflüssigkeit (90% vs. 48%) als zuverlässiger erwies. Die Übereinstimmung der mikrobiologischen Befunde der präoperativen Synovialflüssigkeit zu denen des periprothetischen Gewebes zeigte sich in einem Bereich von 57% bis 92% (79). Die generelle Sensitivität des periprothetischen Gewebes wird in anderen Studien mit einer Spannweite von 45% bis 94% angegeben (90, 102-106).

Relevant bei der Analyse des periprothetischen Gewebes und zur Unterscheidung zwischen einem korrekten Befund und möglichen Kontamination, ist die Anzahl der gewonnenen Gewebeproben. Die Erhebung von mehreren Gewebeproben optimiert die diagnostische Auswertung und ermöglicht eine Einschätzung, inwiefern Bakterien der normalen Hautflora bzw. niedrig-virulente Erreger als Kontamination oder verursachendes Pathogen bewertet werden können (104). Die dann ermittelte Sensitivität ist jeweils davon abhängig welcher Grenzwert verwendet wird bzw. in wie vielen Proben der Erreger detektiert werden soll, um als signifikant und damit relevant zu gelten. Wie bereits im vorherigen Abschnitt ist auch hier eine Generalisierung der Ergebnisse zum periprothetischen Gewebe problematisch. Sämtliche Studien unterscheiden sich hinsichtlich der Probengewinnung, -aufbereitung und des -transports, der verwendeten Kulturmedien sowie der Kultivierungszeit (26, 79). Bei unserer Kohorte wurde bei 162 Patienten eine mikrobiologische Verarbeitung des periprothetischen Gewebes vorgenommen. Dabei waren 108 Proben als richtig positiv gewertet und resultierte in einer 67%igen Detektionsrate. Es wurden dabei überdurchschnittlich hoch-virulente Erreger (72%) detektiert. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht gleichwertig zu denen der präoperativen Gelenkpunktion, die hinsichtlich der Detektion von hoch-virulenten Erreger (85%) einen höheren Anteil aufwies. Es liegt auch hier der Verdacht nahe, dass die schlechteren Ergebnisse bezüglich der hoch-virulenten Erregern, welche sich klinisch ausgeprägter darstellen, durch eine vorherige Antibiotika-Therapie negativ beeinflusst wurde. Nennenswert ist, dass in der Gruppe der PPI mit Streptokokken als verursachendes Bakterium lediglich 10 von 21 Gewebeproben (Detektionsrate: 48%) als richtig-positiv ermittelt wurden. Insgesamt 7 von 21 Fällen mit Streptokokken-Infektion erhielten vor der Operation eine Antibiotika-Behandlung. Allerdings war in nur 3 von diesen 7 Fällen mit vorheriger Antibiotika-Gabe die mikrobiologische Untersuchung des Gewebes negativ. Die Erklärung, dass eine vorausgehende Antibiotika-Therapie negativen Einfluss auf die Detektion hatte, trifft hier nicht zu. Aggarwal et al. gab für eine kombinierte Gruppe von Streptokokken und Enterokokken ebenfalls eine mäßige Positivitätsrate von ca. 67% im periprothetischen Gewebe an (107). Dahingegen betrug bei Renz et al. die Detektionsrate ca. 90% für Streptokokken mittels der konventionellen Kultivierung der Gewebeproben (108). Letztlich lässt sich nicht genau identifizieren, was die wesentlich geringere Detektionsrate bei den hoch-virulenten Streptokokken in dieser Studie bedingt. Eine

generelle Schlussfolgerung kann aufgrund der geringen Größe mit Streptokokken-Infektionen nicht gezogen werden und bedarf weiterer Recherche.

Die in dieser Studie insgesamt mäßige Detektionsrate (67%) des periprothetischen Gewebes lässt sich auch auf die verwendeten traditionellen Kultivierungsmethoden zurückführen. Neue Methoden, bei denen die Inokulation des Gewebes in Blutkultur-Flaschen erfolgt, zeigten verbesserte Sensitivitäten bei zugleich kürzerer Zeit für die Erreger-Detektion (109). Für den Einsatz der Mikrobiologie des periprothetischen Gewebes zur Diagnosestellung der PPI lässt sich unsererseits eine ähnliche Empfehlung wie bei der präoperativen Synovialflüssigkeit geben. Ergebnisse mit hoch-virulenten Erreger bzw. Nicht-Organismen der residenten Hautflora dürfen als valide gewertet werden, wobei Befunde mit Streptokokken auf Basis unserer Resultate ausgenommen sind und Nachweise mit niedrig-virulenten Erregern bzw. Organismen der residenten Hautflora in erster Linie in Zusammenschau mit weiteren mikrobiologischen Befunden interpretiert werden sollten.

Die mikrobiologische Nachweismethode mittels der Sonikation erbrachte in dieser Studie die höchste Detektionsrate von 74% im Vergleich zur weiteren intraoperativen Diagnostik. Speziell wenn eine PPI durch Organismen der residenten Hautflora (70%) bzw. niedrig-virulente Erreger (78%) verursacht wurde, hat der mikrobiologische Nachweis mittels der Sonikation einen essentiellen Anteil daran, diese festzustellen und übertraf die Detektionsraten anderer mikrobiologischer Tests. Im direkten Vergleich mit den Ergebnissen der präoperativen Synovialflüssigkeit bezüglich hoch-virulenter Erreger (85% vs. 78%, p-Wert: 0.29) hatte die Sonikation eine geringere Detektionsrate, welche jedoch nicht statistisch signifikant war. Statistische Signifikanz bestand jedoch im Vergleich zur präoperativen Punktion und wenn niedrig-virulente Erreger (71% vs. 40%, p-Wert: 0.002) den Infekt auslösten. Die Performance der Sonikation hängt auch hier erneut von der gewählten Definition der PPI, dem gewählten Grenzwert für die nachgewiesenen Kolonien pro Milliliter in der Sonikationsflüssigkeit und der entsprechenden Inkubationszeit der Proben ab. In zwei unterschiedlichen Meta-Analysen von Zhai et al. und Liu et al. wurde jeweils eine zusammengefasste Sensitivität von 80% bzw. 79% und Spezifität von je 95% für die Sonikation angegeben, wobei hier Studien mit Grenzwerten von ≥ 1 KBE/ml bis ≥ 50 Kolonien/ml berücksichtigt wurden (87, 110). Zwei entscheidende Vorteile der Sonikation sind, dass sie trotz vorheriger Antibiotika-Therapie noch sehr sensitiv ist, um Erreger zu detektieren und

polymikrobielle Infektionen besser ermittelt (51). Die fehlerhafte Diagnose von möglichen Mischinfektionen kann zu einer unzureichenden postoperativen Antibiotika-Therapie führen und damit auch zu einem Versagen des finalen Therapieerfolgs bei der revidierten Prothese beitragen (50). Eine weitere Stärke der Sonikation ist, dass sie die im formierten Biofilm befindlichen Mikroorganismen in eine aktive und planktonische Form umwandelt und somit das bakterielle Wachstum in den Kulturen verbessert (111). Der Einsatz der Sonikation im Rahmen der Diagnosestellung der PPI wurde auch auf dem letztjährigen ICM diskutiert und erhielt mit 88% eine breite Zustimmung der Delegierten. Studien beweisen ebenfalls, dass die Sensitivität der Sonikatflüssigkeit mittels der Polymerasen Chain Reaction (PCR) nochmals verbessert werden kann. Allerdings kann die PCR nicht bestätigen, ob es sich dabei um lebende Bakterien handelt. Die relativ kurze Verarbeitungszeit sowie das automatisierte Prozedere sind jedoch vorteilhaft (108, 112). Auf der Grundlage unserer Resultate empfehlen wir ausdrücklich den Einsatz der Sonikation, da sie einen entscheidenden Gewinn mit sich bringt, wenn Biofilm-bildende Bakterien, Organismen der residenten Hautflora bzw. niedrig-virulente Erreger, vermeintlich als "aseptisch" gesehene Infektionen sowie PPIs mit vorheriger Antibiotika-Gabe involviert sind.

4.3 Vergleich der Detektionsrate der mikrobiologischen und nicht-mikrobiologischen Diagnostik

In unserer Studie wurde für insgesamt 125 Patienten (inklusive Mischinfektionen) die präoperative Zellzahl im Punktat bestimmt. Sie besitzt eine gute Positivitätsrate mit 84% für periprothetische Infektionen. Für 61 Patienten wurde intraoperativ die Zellzahl bestimmt und die Positivitätsrate beträgt 75%. Spangehl et al. gab für die intraoperativ gewonnene Zellzahl sowie den prozentualen Granulozyten-Anteil der Synovialflüssigkeit eine Sensitivität von 36% bzw. 89% an (106). Für unsere PPI-Fälle beträgt die durchschnittliche Zellzahl im präoperativen Punktat ca. 65.000/ μ l (Median: 31.517/ μ l; Spannweite: 83/ μ l bis 669.533/ μ l) und der durchschnittliche prozentuale Granulozyten-Anteil 75,8% (Median: 87,9%; Spannweite: 5,5% bis 98,9%). Die gegenwärtigen Kriterien, welche auf dem ICM festgelegt wurden, empfehlen einen Grenzwert bei akuten von 10.000 und chronischen Infektionen von 3.000 Zellen pro Mikroliter (prozentualer Granulozyten-Anteil akut: 90%, chronisch: 70%) (44). Der

allgemein in den Studien gewählte Cut-Off für die Zellzahl bzw. prozentuale Granulozyten-Anteil, die Studienpopulation sowie das betroffene Gelenk haben in gleichem Maße Einfluss auf die Sensitivität bzw. Spezifität (26). Wir empfinden den von uns genutztem Leukozytenzahl-Grenzwert von $\geq 2000/\mu\text{l}$ bzw. 70%igen Granulozyten-Anteil als zuverlässig und prädiktiv für eine PPI (69). Bei Einteilung nach der Pathogen-Klassifikation für unsere Kohorte besitzen die hoch-virulenten Erreger eine 90%ige und die niedrig-virulenten Erreger eine jeweils 80%ige Positivitätsrate (p-Wert 0.176). Die durchschnittliche Zellzahl für Infektionen mit hoch-virulenten Erreger betrug circa $104.000/\mu\text{l}$ (Median: $58.720/\mu\text{l}$; Spannweite: $83/\mu\text{l}$ bis $669.553/\mu\text{l}$) und niedrig-virulenten Erregern ca. $24.000/\mu\text{l}$ (Median: $17.325/\mu\text{l}$; Spannweite: $300/\mu\text{l}$ bis $85.080/\mu\text{l}$). Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Trampuz et al. überein, der auch zeigte, dass die Art des Mikroorganismus mit einer unterschiedlichen Zellzahl assoziiert ist. Ein Nutzen der Zellzahl ist die relativ schnelle Verarbeitung der gewonnenen Proben, ein standardisiertes Verfahren sowie die generelle Durchführbarkeit auch im ambulanten Bereich. Alleiniger Nachteil ist, dass sie keine Auskunft über den verursachenden Erreger geben, jedoch wegweisend bei der Differenzierung von richtig-positiven und falsch-positiven mikrobiologischen Resultaten sein kann (47). Im Allgemeinen sprechen wir uns für die Verwendung der Zellzahl aus der präoperativen Synovialflüssigkeit im diagnostischen Vorgehen aus, da sie stark mit dem Vorhandensein einer PPI korreliert. Hingegen kann auf den Einsatz der intraoperativen Nutzung der Zellzahl aus der Synovialflüssigkeit verzichtet werden, weil sie keinen wirklichen Mehrwert hat und die Gewinnung das intraoperative Vorgehen verzögert.

Die positiven histopathologischen Ergebnisse (Typ II oder Typ III) weisen in unserer Studie die höchste Positivitätsrate mit 87% (126/145 Fällen) auf. Die Differenzierung nach Erreger-Klassifikation ergab keinen wesentlichen Unterschied, sodass die Detektionsrate für niedrig-virulente Erreger 87% und hoch-virulente Erreger 86% war. Der zum Teil erwähnte Nachteil der Histopathologie, dass niedrig-virulente Erreger/KNS mit einer eher milden inflammatorischen Reaktion einhergehen und die Analyse erschweren, können wir aufgrund unserer ermittelten Ergebnisse nicht bestätigen (24, 26, 113). In unserer Kohorte wurden bspw. insgesamt 4 PPI von *P. acnes* verursacht. Für diese 4 PPI waren 3 histopathologische Untersuchungen durchgeführt worden, von denen zweimal Typ 3 (Misch-Typ) und einmal Typ 1 (abriebinduzierter Typ) diagnostiziert wurden. Zudem waren 55 Infektionen auf einen KNS Bakterium

zurückzuführen. Es waren dabei 44 von 48 verfügbaren Proben als richtig-positiv (Typ II oder Typ III) gewertet, was speziell für KNS eine 92%ige Detektionsrate ergibt. Das klassische Vorgehen der histopathologischen Untersuchungen, welches ausschließlich eine unterschiedliche Anzahl von neutrophilen Granulozyten pro Gesichtsfeld(er) zählt, führte in einer Meta-Analyse zu einer Sensitivität zwischen 60-67% (114). Die modernere Klassifizierung der periprothetischen Membran nach Krenn und Morawietz stellt eine adäquate und korrekte Methode dar, um zwischen aseptisches und septisches Versagen zu unterscheiden und sollte unserer Meinung nach bevorzugt verwendet werden. Zudem erlaubt zusätzlich die quantitative immunhistochemische Beurteilung des Granulozyten-Markers CD15 eine noch akkuratere Zählung (84, 85, 115). Falls ein erfahrener Pathologe verfügbar ist und zusätzlich die Möglichkeit einer intraoperativen Evaluierung der gewonnenen Proben besteht, empfehlen wir ausdrücklich, dass die histopathologische Untersuchung ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik der PPI ist und wegweisende Informationen liefert.

4.4 Einfluss der Antibiotika-Therapie auf die mikrobiologische Diagnostik

Die vorherige Antibiotika-Therapie kann den Nachweis von Mikroorganismen in der mikrobiologischen Diagnostik einschränken und in einer höheren Rate von falsch-negativen Befunden resultieren, wobei dies jeweils von der individuellen Empfindlichkeit des Erregers gegenüber dem Antibiotikum abhängig ist (51, 116). Es wird daher allgemein ein mindestens zwei-wöchiges Antibiotika-freies Intervall vor der geplanten Probenentnahme empfohlen (24, 25). In unserer Studie erhielt in insgesamt 22 Fällen (13%) der Patient sowohl vor der Gelenkspunktion als auch vor der Operation eine Antibiotika-Therapie. In 6 Fällen (4%) erhielt der Patient ausschließlich vor der Gelenkspunktion und in 21 Fällen (13%) nur präoperativ eine antimikrobielle Behandlung. Es stellte sich heraus, dass bei den Patienten mit vorausgehender Antibiotika-Therapie die Detektions- bzw. Positivitätsrate der mikrobiologischen sowie nicht-mikrobiologischen Tests höher ausfiel. Tatsächlich haben die Antibiotika jedoch keinen wirklichen positiven Einfluss auf die Detektion von Erregern. Der Grund in unserer Population ist, dass in den Fällen, in denen die Patienten keine Antibiotika-Therapie erhielten, signifikant mehr Infektionen durch niedrig-virulente Erreger

verursacht wurden. Es ist demzufolge davon auszugehen, dass bei diesen Fällen eine geringe Entzündungsreaktion ausgelöst wurde, die Patienten sich klinisch weniger akut und auffällig präsentierten und eine geringe bakterielle Belastung hatten. Wiederum waren in der Gruppe, in welcher die Patienten Antibiotika erhielten, mehr Fälle (34 von 42 Fällen, 81%, p-Wert: 0.0008) auf hoch-virulente Bakterien zurückzuführen. Darüber hinaus war der CRP-Wert im Serum in der Gruppe, in welcher die Patienten unter Antibiotika standen in 39 von 40 Fällen signifikant ($> 10\text{mg/l}$) erhöht (p-Wert: 0.002). Dass die Fälle, die durch einen hoch-virulenten Erreger verursacht wurden, häufiger Antibiotika bekamen ist mitunter nachvollziehbar, da sie sich aus klinischer Sicht mit stärkeren Symptomen bspw. Schmerzen und Fieber vorstellten, die die Dringlichkeit einer sofortigen Antibiotika-Gabe bot (69, 98). Letztlich zeigen die Ergebnisse, dass die vorherige Antibiotika-Therapie keinen nennenswerten Einfluss auf die Detektion von hoch-virulenten Erregern hat und somit bei akuten Infektionen die Einleitung einer Antibiotika-Therapie vor der Diagnostik nicht so kritisch zu hinterfragen ist wie bei low-grade Infektionen.

Hinsichtlich der Kongruenz wird deutlich, dass in der Gruppe ohne Antibiotika signifikant mehr Fälle präoperativ negativ sind, jedoch intraoperativ positive Befunde ermittelt wurden (p-Wert: 0.0006). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass in der Gruppe ohne Antibiotika mehr low-grade Infektionen sind, welche generell keine hohe Bakterienzahl in der Synovialflüssigkeit verursachen, sondern insbesondere lokalisiert an der Grenzfläche zwischen Prothesen und Knochen oder direkt auf dem Implantat, was seinerseits vor allem durch die Sonikation detektiert wird. Die präoperativen Punktionsbefunde sind bei low-grade Infektionen weniger sensitiv. Die Einschränkungen der mikrobiologischen Nachweismethode vor allem bei low-grade Infektionen wurde bereits in Vergangenheit beschrieben (27, 40, 102).

In der Gruppe mit Antibiotika wurden signifikant mehr Fälle mit sowohl prä- und intraoperativen positiven Befunden festgestellt (p-Wert: 0.002), sodass eine positive Konkordanz besteht. Auch hier interpretieren wir dieses Resultat im Rahmen des floriden Charakters und Akuität der Infektion, so dass aufgrund der hohen Bakterienzahl sowohl prä- wie auch intraoperativ durch Antibiotikagabe die Detektionsrate nicht beeinträchtigt wurde. Weitere Autoren kamen zu der Erkenntnis, dass die prophylaktische präoperative Antibiotika-Gabe nicht den Erreger-Nachweis aus den intraoperativen Proben einschränkt (117-119). Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass

eine Antibiotika-Gabe keinen Einfluss auf die Konkordanz der mikrobiologischen Resultate hat bzw. diese nicht verfälscht, sofern die Infektion durch hoch-virulente Erreger verursacht wurde.

Weitere Sub-Analysen in dieser Studie zeigen, dass die vorausgehende antimikrobielle Therapie weder einen Einfluss auf den präoperativen Serum-CRP (p-Wert: 0.011) noch auf die präoperative Zellzahl im Punktat hat (p-Wert: 0.1143). Trampuz et al. kam zu identischen Erkenntnissen, wonach die antimikrobielle Therapie die Leukozyten-Zahl im Gelenkpunktat bei periprothetischen Infektionen nicht minderte (47). Die Entzündungsmarker im Serum sowie im Gelenkpunktat sind daher trotz Antibiotika-Therapie verlässlich und voraussagend für eine PPI.

4.5 Kongruenz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde

Ein zentraler Aspekt dieser Dissertation ist die Konkordanz der präoperativen sowie intraoperativen mikrobiologischen Befunde miteinander zu vergleichen. Für diese Studie lag in 52% der Fälle eine absolute Konkordanz vor, d.h. die prä- und intraoperativen Ergebnisse sind vollständig identisch zueinander. In 38% der Fälle wurde der einzige oder ein zusätzlicher Erreger ausschließlich durch die intraoperative Mikrobiologie ermittelt. Des Weiteren wurde bei der Unterteilung des Erregers festgestellt, dass hoch-virulente Erreger (74%) eine höhere Rate an absoluter Kongruenz (prä- und intraoperativen mikrobiologischen Ergebnisse vollständig identisch) aufweisen als niedrig-virulente Erreger (34%, p-Wert: < 0.0001). Zusätzlich zeigen unsere Ergebnisse, dass niedrig-virulente Erreger, bei vollständiger Diskordanz der prä- und intraoperativen Befunde, insbesondere anhand der intraoperativen Diagnostik (90% vs. 10%) nachgewiesen werden.

Die aktuelle Literatur zu dieser Thematik, die den direkten Vergleich der prä- zu den intraoperativen mikrobiologischen Befunden anstellt, ist überschaubar und es wird von einer übergreifenden höheren prozentualen Konkordanz berichtet - eine Übersicht gibt die Tabelle 12.

Autor	Fälle PPI	Anzahl präoperativer Punktionen	Konkordanz
Declercq (94)	85	85	68%
Holleyman (95)	75	75	75%
Matter-Parrat (96)	85	75	63%
Shanmugasundaram (91)	116	58	77%*

Tab. 12 Übersicht relevanter Studien zur Konkordanz prä- und intraoperativer Mikrobiologie-Befunde und deren ermittelte Konkordanz in Prozent

* selbsterrechner Mittelwert der Konkordanz basierend auf der in der Studie angegebenen Diskonkordanz-Rate von 25% für Knie- und 21.4% für Hüft-PPI

Die Varianz der in der Tabelle aufgezeigten Konkordanz-Rate kann auf die unterschiedlichen Definitionskriterien einer PPI in den Studien zurückzuführen sein. So nutzte Declercq et al. die zum dortigen Zeitpunkt bestehenden IDSA Kriterien, Matter-Parrat et al. die MSIS Kriterien, Holleyman et al. und Shanmugasundaram et al. gaben wiederum keine spezifischen Diagnosekriterien für eine PPI an. Die vor allem in den USA verwendeten Definitionskriterien berücksichtigen nicht die diagnostische Methode der Sonikation von entfernten Implantaten. Zudem nutzen sie generell höhere Cut-Off Werte für den Leukozyten-Wert in der Synovialflüssigkeit. Ein Nachteil der MSIS und IDSA Guidelines ist, dass speziell low-grade PPI verpasst werden und somit vornehmlich „eindeutige“ oder „klare“ Infektionen detektiert werden. Somit sind auch die Positivitätsraten verschiedener diagnostischer Tests höher (46, 102). Ferner verwendete Declercq et al. die Aufteilung nach grampositiven und gramnegativen Erregern. Es wurde in seiner Studie gezeigt, dass die präoperative Punktion, die grampositive Mikroorganismen ermittelt, einen 100%igen Vorhersagewert für PPI mit grampositiven Bakterien aufweist. Der prädiktive Wert für gramnegative Bakterien wurde seinerseits nur als unzureichend bezeichnet - ohne dabei einen exakten Wert zu nennen. Holleyman et al. differenzierte die Erreger nach deren Gattung und stellte fest, dass in der Gruppe der Staphylokokken-Gattung eine 88%ige Übereinstimmung der prä- und intraoperativen Mikrobiologie-Befunde besteht. Die in unserer Studie verwendete Aufteilung nach hoch- und niedrig-virulenten Erregern ist unserer Meinung nach aus klinischer Sichtweise gebräuchlicher und besitzt mehr Aussagekraft. Außerdem fehlen in den obengenannten Studien Informationen bezüglich der Verwendung der Sonikation bzw. es wurden keine Sonikation verarbeitet in der Studie

von Shanmugasundaram et al., Holleyman et al. sowie Declercq et al. Der Vorteil der Sonikation wurde bereits ausführlich in vorangegangenen Abschnitten diskutiert und sollte ein standardmäßiger Bestandteil der mikrobiologischen Diagnostik sein, da durch sie insbesondere die im Biofilm eingebetteten „ruhenden“ Mikroorganismen detektiert werden (50, 51). Shanmugasundaram et al. hat zwar eine Kohorte von 116 Patienten, jedoch wurden bei lediglich 58 Patienten eine präoperative Punktion durchgeführt, was letztendlich die Wirksamkeit seiner Aussage betreffend der Konkordanz-Rate schmälert. Eine explizite Angabe inwiefern die intraoperative Diagnostik ausschließlich einen oder zusätzliche Erreger ermittelte, wurde nur von Matter-Parrat et al. beschrieben. Bei ihm wurden in 26% der Fälle (in 12% der Fälle präoperativen Proben negativ und intraoperativen Proben positiv, in 14% der Fälle zusätzlicher Erreger in intraoperativen Proben) mit Hilfe der intraoperativen Proben der jeweilige Erreger festgestellt. Diese beschriebenen Ergebnisse sind mit unseren konform, wobei für unsere Population die intraoperative mikrobiologische Diagnostik in insgesamt 38% der Fälle ausschließlich bzw. zusätzliche Mikroorganismen ermittelte.

4.6 Limitationen

Diese Dissertation besitzt mehrere Limitationen.

Erstens, da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt, können jegliche zur Verfügung stehende Information hinsichtlich der klinischen Patienten-Versorgung, vor allem in puncto des (Nicht-) Vorhandensein einer Antibiotika-Therapie, zwangsläufig nicht zuverlässig sein, da Daten in den Krankenakten nicht vorhanden oder fehlerhaft waren. Als Konsequenz könnte dies einen negativen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der mikrobiologischen Befunde haben. Aufgrund des langen Erfassungszeitraums von ca. 7.5 Jahren und dem damit einhergehenden Personalwechsel wurden Daten nicht standardisiert erhoben.

Zweitens, diese Studie beinhaltet ausschließlich Fälle mit nachgewiesener periprothetischer Infektion gemäß der verwendeten Diagnosekriterien. Ein Hauptaugenmerk der Studie war die Übereinstimmung der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Befunde zu überprüfen. Es wurde sekundär die Detektionsrate der

einzelnen mikrobiologischen Untersuchungen evaluiert. Es können daher nur eingeschränkte Rückschlüsse auf falsch-positive und falsch-negative Resultate geschlossen werden und demzufolge keine Sensitivitäten oder Spezifitäten für die einzelnen diagnostischen Tests angegeben werden.

Drittens, neuere diagnostische Methoden (z.B. D-Dimer, Leukozyten-Esterase, Alpha-Defensiv), welche beim ICM 2018 als Diagnosekriterien mitaufgenommen wurden, waren nicht Bestandteil des diagnostischen Algorithmus für diese Studie. Der Leukozyten-Esterase Test ist anfällig für mögliche Kontaminationen und obendrein werden low-grade Infektionen damit nicht valide bestimmt (70-72). Der noch zum einen relativ kostenintensive Alpha-Defensin bzw. qualitative Alpha Defensin Lateral Flow Test (ADLF) hat darüber hinaus ebenfalls Schwächen bei chronischen PPI (46, 72, 77). Für den D-Dimer Tests gibt es vielversprechende Ergebnisse, jedoch sind weitere umfangreiche Studien von Nöten, um ein sicheres Fazit seiner diagnostischen Wertigkeit ziehen zu können (62, 63). Eine weitere neuartige Methode des Next-Generation-Sequencing ermöglicht die Detektion von mehreren Organismen, welche durch konventionelle Methoden nicht ermittelt worden wären. Trotz allem ist auch diese Art der Diagnostik anfällig für Kontaminationen und bedarf weiterer Studien, um sie als herkömmliche Methode zu empfehlen (72, 120).

Viertens, ebenso gab es kein kontinuierlich standardisiertes Vorgehen in Hinsicht auf die Zahl der mikrobiologischen Proben während der Revisionsoperation oder auch bei Gewinnung der präoperativen Gelenkspunktion in pädiatrischen Blutkulturflaschen oder Nativ-Röhrchen. Vereinzelt wurden nur zwei intraoperative Proben entnommen. Die Ermittlung von Erregern aus mikrobiologischen Kulturen hängt jedoch auch entscheidend von der Anzahl der entnommenen Proben ab. Demzufolge hätte eine höhere Anzahl von mikrobiologischen Proben zu einer gesteigerten Rate von Erregernachweisen geführt.

Zudem wurde aufgrund des retrospektiven Charakters und oft fehlenden Angaben auf die Erhebung der Symptombdauer und somit Einteilung in akute und chronische Infektionen verzichtet. Diese Subgruppen-Analyse wäre von klinischer Relevanz. Als mikrobiologisches Korrelat habe wir jedoch die Einteilung in hoch- und niedrig-virulente Erreger vorgenommen, welche zwar gut dokumentiert waren und objektivierbar sind,

jedoch erlaubt sich nur eine Annäherung an die Akuität der Klinik, da nicht alle niedrigvirulenten Erreger eine chronische Infektion verursachen und umgekehrt. Auch die Einteilung nach Zeitpunkt der Infektion erlaubt keinen exakten Rückschluss, da späte Infektionen auch akut auftreten können, dies bspw. im Rahmen einer hämatogenen Infektion durch Streuung auf die Prothese ausgehend von einem entfernten Primärfokus.

5 Ausblick und Schlussfolgerung

Die periprothetischen Infektionen nach Knie- und Hüft-Gelenksimplantationen stellen seit Jahren ein zunehmendes Problem dar. In Anbetracht des demographischen Wandels lässt sich erahnen, dass die Zahl der implantierten Endoprothesen und der damit einhergehenden Revisionseingriffen (Endoprothesen-Wechsel) in den folgenden Jahren noch weiter steigen wird (22). Die PPI mit ihrem vielseitigen, zugleich anspruchsvollen diagnostischen Vorgehen und der damit umfangreichen chirurgischen sowie antimikrobiellen Therapie stellt für jedes interdisziplinäre Team eine große Herausforderung dar. Ein entscheidender negativer Aspekt ist auch die weiterhin bestehende Diskrepanz bezüglich der unterschiedlichen Diagnosekriterien für periprothetische Infektionen. Das Fehlen eines einzigen Routine-Tests, welcher eine PPI mit absoluter Genauigkeit diagnostizieren kann, macht es nötig, einen multidisziplinären Ansatz in der Diagnostik zu wählen.

Die hier durchgeführte Studie hinsichtlich dieses Themas zur Kongruenz der prä- und intraoperativen Mikrobiologie besitzt zum gegenwärtigen Zeitpunkt die größte Zahl periprothetischer Infektionen sowie zuvor entnommener präoperativer Gelenkpunktionen. Zudem wurde eine umfangreiche Erhebung intraoperativer mikrobiologischer Resultate, insbesondere unter Berücksichtigung der Sonikationsbefunde, durchgeführt. Überdies wird in unserer Studie erstmals gleichzeitig die antimikrobielle Therapie vor der Punktion sowie vor der Operation in weitere Überlegungen miteinbezogen und inwiefern diese einen Einfluss auf die Detektionsrate der mikrobiologischen Tests hat. Zudem umfassen die verwendeten Definitionskriterien

der PPI für unsere Kohorte noch sensitivere Richtlinien als die MSIS oder IDSA, um speziell auch low-grade Infektionen zu berücksichtigen (25, 46, 51, 92, 121).

Auf der Grundlage der durchgeführten Analyse von insgesamt 167 Patienten mit bestätigter periprothetischer Infektion, lässt sich schlussfolgern, dass die präoperativen verglichen zu den intraoperativen mikrobiologischen Methoden eine geringe Detektionsrate aufweisen (66% vs. 92%, p-Wert: < 0.0001). Dieser signifikante Unterschied trifft hauptsächlich bei Mischinfektionen, Infektionen mit niedrig-virulenten Erregern sowie verzögerten und Spät-Infektionen auf. Weiterhin besteht lediglich eine 52%ige absolute Konkordanz der prä- und intraoperativen mikrobiologischen Resultate. Der verursachende Erreger wurde ausschließlich mit Hilfe der intraoperativen Diagnostik ermittelt. Ein zusätzlicher Erreger ließ sich in 38% der Fälle feststellen. Hervorzuheben ist ebenso, dass hoch-virulente Erreger einen wesentlich höheren Anteil absoluter Übereinstimmung besitzen als niedrig-virulente Erreger (74% vs. 34%, p-Wert: < 0.0001). Ferner hat die vorherige Antibiotika-Therapie keinen Einfluss auf die mikrobiologischen Ergebnisse im präoperativen Gelenkpunktat sowie intraoperativen Proben vorausgesetzt, hoch-virulente Erreger haben den Infekt verursacht.

Das Fazit ist, dass die präoperativen Resultate generell einen untergeordneten Stellenwert besitzen. Die Ergebnisse der präoperativen Punktion sollten dennoch mitberücksichtigt werden, vor allem wenn in diesen hoch-virulente Mikroorganismen detektiert wurden, da diese stark mit den intraoperativen Befunden konkordant sind - auch wenn eine vorausgehende Antibiotika-Therapie bestand. Die Kombination von mehreren diagnostischen Methoden ist favorisiert, um effektiv deren Genauigkeit bei der Bestimmung von periprothetischen Infektionen zu verbessern. Zudem sollte man in Betracht ziehen, dass hauptsächlich die intraoperativen Proben den verursachenden Erreger zuverlässig ermitteln und dabei noch weitere Pathogene entdeckt werden. Es empfiehlt sich somit, vorerst eine empirische Antibiotika-Behandlung einzuleiten bis die intraoperativen Resultate verfügbar sind und nicht eine gezielte Antibiotika-Therapie basierend auf den präoperativen Resultaten einzuleiten.

Literaturverzeichnis

1. Deutsches Endoprothesenzentrum, Die Knieprothese; verfügbar: www.deutsches-endoprothesenzentrum.de/knie/prothese/prothese.html (letzter Zugriff: 16.11.2018, 12:45Uhr).
2. Braun: Künstliches Hüftgelenk; verfügbar: <http://www.bbraun.de/de/patienten/orthopaedische-eingriffe/huefte/kuenstliches-hueftgelenk.html#knstliches-hftgelenk> (letzter Zugriff: 16.11.2018, 13:00Uhr).
3. Wirtz DC. AE-Manual der Endoprothetik Knie: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. 296 p.
4. Renz N, Trampuz, A. Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen (PPI), Version 9: 01.10.2019; verfügbar: <https://www.pro-implant-foundation.org> (letzter Zugriff: 17.11.2019, 13:00Uhr). 2019.
5. Renz N. Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. Ortho & Rheuma2015.
6. Hans-Holger Bleß MK. Weißbuch Gelenkersatz, Versorgungssituation endoprothetischer Hüft- und Knieoperationen in Deutschland: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017.
7. Wessinghage D. [Themistocles Gluck. 100 years artificial joint replacement]. Z Orthop Ihre Grenzgeb. 1991;129(5):383-8.
8. Lutz Claes PK, Carsten Perka, Maximilian Rudert. AE-Manual der Endoprothetik Hüfte und Hüftrevision: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012.
9. Statistisches Bundesamt: Gesundheit Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2017. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2018.
10. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. Dtsch Arztebl Int. 2014;111(23-24):407-16.
11. Pabinger C, Lothaller H, Geissler A. Utilization rates of knee-arthroplasty in OECD countries. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(10):1664-73.
12. Pabinger C, Geissler A. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. Osteoarthritis Cartilage. 2014;22(6):734-41.
13. Organisation européenne de coopération économique. Health at a glance 2017 : OECD indicators. Paris: OECD; 2017. 215 p. p.
14. Peter Aldinger MC, Joachim Herre, Jürgen Martin. Künstliches Kniegelenk Fragen an die Spezialisten. München: Springer Medizin © Urban & Vogel GmbH, München; 2015. 88 p.

15. Jörg Jerosch JrH, Carsten O. Tibesku. Knieendoprothetik Indikationen, Operationstechnik, Nachbehandlung, Begutachtung. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2015.
16. Plitz W. 3 Materialien und Implantate. In Endoprothetik: Ein Leitfaden für den Praktiker. Berlin/Boston: Walter de Gruyter GmbH; 2012. 33–46 p.
17. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2012;35(10):923-34.
18. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):61-5 e1.
19. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, Pedersen AB, Karrholm J, Garellick G, Pulkkinen P, Eskelinen A, Makela K, Engesaeter LB. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2012;83(5):449-58.
20. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468(1):52-6.
21. Trampuz A. Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dt. Medizinische Wochenschrift* 2013.
22. Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, Mowat F, Saleh K, Dybvik E, Karrholm J, Garellick G, Havelin LI, Furnes O, Malchau H, Lau E. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89 Suppl 3:144-51.
23. O'Toole P, Maltenfort MG, Chen AF, Parvizi J. Projected Increase in Periprosthetic Joint Infections Secondary to Rise in Diabetes and Obesity. *J Arthroplasty*. 2016;31(1):7-10.
24. Kuehn K-D. Management of periprosthetic joint infection : a global perspective on diagnosis, treatment options, prevention strategies and their economic impact. 1st edition. ed. Springer New York, NJ: Springer Berlin Heidelberg; 2017.
25. Ochsner PE. Swiss Orthopaedics, Swiss Society for Infectious Diseases. Infections of the musculoskeletal system - basic principles, prevention, diagnosis and treatment. 1st ed. Grandvaux: Swiss Orthopaedics; 2014.
26. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):302-45.
27. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351(16):1645-54.
28. Renner LD, Weibel DB. Physicochemical regulation of biofilm formation. *MRS Bull*. 2011;36(5):347-55.

29. Southwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenbilids MA. Infection in experimental hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67(2):229-31.
30. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* 1982;146(4):487-97.
31. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest.* 1984;73(4):1191-200.
32. Elek SD, Conen PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol.* 1957;38(6):573-86.
33. Harrasser N. Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie. Deutscher Ärzte Verlag 2012.
34. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. [Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation]. *Orthopade.* 2015;44(12):942-5.
35. Holleyman RJ, Baker PN, Charlett A, Gould K, Deehan DJ. Analysis of causative microorganism in 248 primary hip arthroplasties revised for infection: a study using the NJR dataset. *Hip Int.* 2016;26(1):82-9.
36. Drago L, De Vecchi E, Cappelletti L, Mattina R, Vassena C, Romano CL. Role and antimicrobial resistance of staphylococci involved in prosthetic joint infections. *Int J Artif Organs.* 2014;37(5):414-21.
37. Langvatn H, Lutro O, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Espehaug B, Sjursen H, Engesaeter LB. Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register. *Open Orthop J.* 2015;9:445-9.
38. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA, 3rd, Cookson BT. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of *Propionibacterium acnes* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol.* 2011;49(7):2490-5.
39. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, Rosele B, d'Escrivan T, Loiez C, Caillaux M, Yazdanpanah Y, Maynou C, Migaud H. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2011;53(4):334-40.
40. Moojen DJ, van Hellemond G, Vogely HC, Burger BJ, Walenkamp GH, Tulp NJ, Schreurs BW, de Meulemeester FR, Schot CS, van de Pol I, Fujishiro T, Schouls LM, Bauer TW, Dhert WJ. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Acta Orthop.* 2010;81(6):667-73.
41. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *Lancet.* 2016;387(10016):386-94.

42. Pruzansky JS, Bronson MJ, Grelsamer RP, Strauss E, Moucha CS. Prevalence of modifiable surgical site infection risk factors in hip and knee joint arthroplasty patients at an urban academic hospital. *J Arthroplasty*. 2014;29(2):272-6.
43. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, Drago L, Gehrke T, Marcelino Gomes LS, Goswami K, Hailer NP, Han SB, Higuera C, Inaba Y, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Lee M, Llinas A, Malizos K, Mont MA, Jones RM, Parvizi J, Peel P, Rivero-Boschert S, Romano C, Segreti J, Soriano A, Sousa R, Spangehl M, Tan TL, Tikhilov R, Tuncay I, Winkler H, Witso E, Wouthuyzen-Bakker M, Young S, Zhang X, Zhou Y, Zimmerli W. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2018.
44. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. 2018;33(5):1309-14 e2.
45. Perez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdie L, Alier A, Martinez S, Sorli L, Horcajada JP, Monllau JC. C-reactive protein may misdiagnose prosthetic joint infections, particularly chronic and low-grade infections. *Int Orthop*. 2017;41(7):1315-9.
46. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am*. 2018;100(9):742-50.
47. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004;117(8):556-62.
48. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2013;95-B(4):554-7.
49. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RS, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A, Barrack RL. Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(8):1637-43.
50. Janz V, Wassilew GI, Kribus M, Trampuz A, Perka C. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015;135(10):1453-7.
51. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med*. 2007;357(7):654-63.
52. Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of Arthroplasty Implants Improves Accuracy of Periprosthetic Joint Infection Cultures. *Clin Orthop Relat Res*. 2017.

53. Hischebeth GT, Randau TM, Molitor E, Wimmer MD, Hoerauf A, Bekeredjian-Ding I, Gravius S. Comparison of bacterial growth in sonication fluid cultures with periprosthetic membranes and with cultures of biopsies for diagnosing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84(2):112-5.
54. Drago L, De Vecchi E. Microbiological Diagnosis of Implant-Related Infections: Scientific Evidence and Cost/Benefit Analysis of Routine Antibiofilm Processing. *Adv Exp Med Biol*. 2017;971:51-67.
55. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR, Infectious Diseases Society of A. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-e25.
56. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92(11):2102-9.
57. Austin MS, Ghanem E, Joshi A, Lindsay A, Parvizi J. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection. *J Arthroplasty*. 2008;23(1):65-8.
58. Renz N, Mudrovic S, Perka C, Trampuz A. Orthopedic implant-associated infections caused by *Cutibacterium* spp. - A remaining diagnostic challenge. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202639.
59. Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert R, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and IgG to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci*. 2010;67(2):71-6.
60. Saeed K. Diagnostics in prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69 Suppl 1:i11-9.
61. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Gotze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(1):94-9.
62. Shahi A, Kheir MM, Tarabichi M, Hosseinzadeh HRS, Tan TL, Parvizi J. Serum D-Dimer Test Is Promising for the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection and Timing of Reimplantation. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(17):1419-27.
63. Lee YS, Lee YK, Han SB, Nam CH, Parvizi J, Koo KH. Natural progress of D-dimer following total joint arthroplasty: a baseline for the diagnosis of the early postoperative infection. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):36.
64. Parvizi J, Gehrke T, International Consensus Group on Periprosthetic Joint I. Definition of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(7):1331.
65. Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG. Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2007;22(6 Suppl 2):90-3.

66. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection diagnosis: a complete understanding of white blood cell count and differential. *J Arthroplasty*. 2012;27(9):1589-93.
67. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(9):1869-75.
68. Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsoum WK, Sporer SM, Mommsen P, Kendoff D, Della Valle CJ, Parvizi J. Synovial Fluid Cell Count for Diagnosis of Chronic Periprosthetic Hip Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(9):753-9.
69. Renz N, Müller M, Perka C, Trampuz A. [Implant-associated infections - Diagnostics]. *Chirurg*. 2016;87(10):813-21.
70. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(24):2242-8.
71. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):8-11.
72. Mitchell D, Perez J, Grau L, Summers S, Rosas S, Ong A, Schneiderbauer MM, Hernandez VH. Systematic Review of Novel Synovial Fluid Markers and Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2017;46(4):190-8.
73. Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. alpha-Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection-Best Available Test? *J Arthroplasty*. 2016;31(2):456-60.
74. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(11):3254-62.
75. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid alpha-Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(17):1439-45.
76. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE, Jr., Parvizi J. The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(1):198-203.
77. Sigmund IK, Yermak K, Perka C, Trampuz A, Renz N. Is the Enzyme-linked Immunosorbent Assay More Accurate Than the Lateral Flow Alpha Defensin Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? *Clin Orthop Relat Res*. 2018;476(8):1645-54.
78. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, Liu G, Liu X, Wang W, Zhang X, Zhu Z, Dai K. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 2013;51(11):3830-4.

79. Winkler T.; Deirmengian C.; Akgün D. 2018 Consensus document on periprosthetic joint infection Hip and Knee Q & A, Question 2: Are there significant differences in the yield of culture between pre-operative aspiration and intra-operative culture samples? If so, which result should be utilized? p. 372-373, Second International Consensus Meeting On Musculoskeletal Infection; verfügbar: <https://icmphilly.com/document/icm-2018-hip-and-knee-document/> (letzter Zugriff: 24.11.2019, 13:00Uhr). 2018.
80. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, Booth RE, Choong P, Deirmengian C, Ehrlich GD, Gambir A, Huang R, Kissin Y, Kobayashi H, Kobayashi N, Krenn V, Drago L, Marston SB, Meermans G, Perez J, Ploegmakers JJ, Rosenberg A, Sempendorfer C, Thomas P, Tohtz S, Villafuerte JA, Wahl P, Wagenaar FC, Witzo E. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty*. 2014;29(2 Suppl):77-83.
81. Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1403-9.
82. Drago L, De Vecchi E, Cappelletti L, Vassena C, Toscano M, Bortolin M, Mattina R, Romano CL. Prolonging culture to 15 days improves bacterial detection in bone and joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(9):1809-13.
83. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg*. 2010;18(12):771-2.
84. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natu S, Boettner F, Zustin J, Kolbel B, Ruther W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Soder S, Muller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*. 2014;210(12):779-86.
85. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology*. 2009;54(7):847-53.
86. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, Puig L. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect*. 2014;69(1):35-41.
87. Liu H, Zhang Y, Li L, Zou HC. The application of sonication in diagnosis of periprosthetic joint infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(1):1-9.
88. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006;21(2):221-6.
89. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(1):66-76.

90. Muller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. 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.* 2008;3:31.
91. Shanmugasundaram S, Ricciardi BF, Briggs TW, Sussmann PS, Bostrom MP. Evaluation and Management of Periprosthetic Joint Infection-an International, Multicenter Study. *HSS J.* 2014;10(1):36-44.
92. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis.* 2018;30(3):138-46.
93. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, Ascherl R, Matziolis G, Hassenpflug J, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Schuh C, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Perino G, Zustin J, Berger I, R  ther W, Poremba C, Gehrke T. [Revised consensus classification. Histopathological classification of diseases associated with joint endoprostheses]. *Z Rheumatol.* 2013;72(4):383-92.
94. Declercq P, Neyt J, Depypere M, Goris S, Van Wijngaerden E, Verhaegen J, Wauters J, Spriet I. Preoperative joint aspiration culture results and causative pathogens in total hip and knee prosthesis infections: mind the gap. *Acta Clin Belg.* 2019:1-9.
95. Holleyman RJ, Deehan DJ, Charlett A, Gould K, Baker PN. Does pre-operative sampling predict intra-operative cultures and antibiotic sensitivities in knee replacements revised for infection?: a study using the NJR dataset. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3056-63.
96. Matter-Parrat V, Ronde-Oustau C, Boeri C, Gaudias J, Jenny JY. Agreement between pre-operative and intra-operative bacteriological samples in 85 chronic periprosthetic infections. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(2):301-5.
97. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. [Periprosthetic infection after hip arthroplasty]. *Orthopade.* 2014;43(1):70-8.
98. Renz N, Perka C, Trampuz A. [Management of periprosthetic infections of the knee]. *Orthopade.* 2016;45(1):65-71.
99. Bicart-See A, Lourtet J, Delpierre C, Livideanu C, Pollon T, Remi J, Felice MP, Giordano G, Bonnet E. Preoperative joint aspiration in the diagnosis of non-acute hip and knee prosthetic joint infections. *Med Mal Infect.* 2017;47(5):364-9.
100. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88 Suppl 4:138-47.
101. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, Cockerill FR, 3rd. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol.* 2001;39(12):4468-71.

102. Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;90(2):115-9.
103. Kheir MM, Tan TL, Ackerman CT, Modi R, Foltz C, Parvizi J. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms. *J Arthroplasty*. 2018;33(11):3531-6 e1.
104. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*. 1998;36(10):2932-9.
105. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000;120(10):570-4.
106. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(5):672-83.
107. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(10):3196-203.
108. Renz N, Feihl S, Cabric S, Trampuz A. Performance of automated multiplex PCR using sonication fluid for diagnosis of periprosthetic joint infection: a prospective cohort. *Infection*. 2017;45(6):877-84.
109. Li C, Ojeda-Thies C, Trampuz A. Culture of periprosthetic tissue in blood culture bottles for diagnosing periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):299.
110. Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, Li H, Zhu Z, Qu X, Dai K. Meta-analysis of sonication fluid samples from prosthetic components for diagnosis of infection after total joint arthroplasty. *J Clin Microbiol*. 2014;52(5):1730-6.
111. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *J Orthop Res*. 2011;29(4):617-22.
112. Matthew Abdel, Brian A. Klatt , Shaoqi Tian, C.G. Salib; 2018 Consensus document on periprosthetic joint infection Hip and Knee Q & A, Question 6: Is there a role for sonication of implants retrieved during explantation? p. 377-378, Second International Consensus Meeting On Musculoskeletal Infection; verfügbar: <https://icmphilly.com/document/icm-2018-hip-and-knee-document/> (letzter Zugriff: 24.11.2019, 13:00Uhr). 2018.

113. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: an agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect.* 2007;55(2):119-24.
114. Zhao X, Guo C, Zhao GS, Lin T, Shi ZL, Yan SG. Ten versus five polymorphonuclear leukocytes as threshold in frozen section tests for periprosthetic infection: a meta-analysis. *J Arthroplasty.* 2013;28(6):913-7.
115. Krenn VT, Liebisch M, Kolbel B, Renz N, Gehrke T, Huber M, Krukemeyer MG, Trampuz A, Resch H, Krenn V. CD15 focus score: Infection diagnosis and stratification into low-virulence and high-virulence microbial pathogens in periprosthetic joint infection. *Pathol Res Pract.* 2017;213(5):541-7.
116. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(8):2039-45.
117. Perez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdie L, Alier A, Gamba C, Guirro P, Martinez-Diaz S, Horcajada JP, Trampuz A, Monllau JC. Preoperative antibiotic prophylaxis in prosthetic joint infections: not a concern for intraoperative cultures. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;86(4):442-5.
118. Burnett RS, Aggarwal A, Givens SA, McClure JT, Morgan PM, Barrack RL. Prophylactic antibiotics do not affect cultures in the treatment of an infected TKA: a prospective trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2010;468(1):127-34.
119. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, Mont M, Parvizi J, Della Valle CJ. The Chitranjan Ranawat Award: Should prophylactic antibiotics be withheld before revision surgery to obtain appropriate cultures? *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(1):52-6.
120. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, Parvizi J. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100(2):147-54.
121. Portillo ME, Salvado M, Alier A, Sorli L, Martinez S, Horcajada JP, Puig L. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(11):3672-8.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Philipp Schulz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung der mikrobiologischen Untersuchung des präoperativen Gelenkpunktats sowie die Kongruenz mit der intraoperativen Mikrobiologie im Rahmen der Diagnosestellung von Hüft- und Knie- Endoprothesen-Infektionen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum _____

Unterschrift _____

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Zuallererst möchte ich mich sehr herzlich bei Andrej Trampuz und Nora Renz für die Überlassung des Themas bedanken. Beide sind aus meiner Sicht, vor allem zu dieser Thematik der periprothetischen Infektionen, führende Kliniker und Wissenschaftler in Deutschland bzw. Europa, besitzen umfangreiches Fachwissen, entsprechende Professionalität und bemerkenswerte Mentoren-Qualitäten. Ich habe während der Bearbeitung des Themas einen weitreichenden Einblick in die Schnittstelle zwischen Infektiologie und Chirurgie bzw. Orthopädie kennenlernen dürfen, was mein weiteres Interesse an dieser Disziplin geweckt hat.

Ein weiterer großer Dank gilt Constantin Dlaska, welcher das Thema mit mir zusammen initiiert hat, mir bei der Datenbankerstellung, -pflege und jederzeit bei jeglichen orthopädischen Fragestellungen zur Verfügung stand.

Ganz speziell Nora hat mich kontinuierlich außerordentlich gut unterstützt und ich bin sehr dankbar für ihr hervorragendes unermüdliches Engagement, ihre klinische Expertise, angebrachte Kritik, hilfreichen Korrektur-Vorschläge und Geduld, was das Voranbringen dieser Dissertation entscheidend beeinflusst hat.

Ansonsten danke ich meiner Familie sowie allen weiteren Personen, die das Zustandekommen dieser Arbeit direkt oder indirekt positiv beeinflusst haben.