

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

König-Ludwig-Haus

Direktor: Professor Dr. med. M. Rudert

**Die persistierende periprothetische Kniegelenkinfektion - Nutzen der
Synovia-Analyse bei einliegendem Zement-Spacer**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Magnus Ulrich Maria Roth

aus Trier

Würzburg, Mai 2020

Referent: Prof. Dr. med. M. Rudert

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C. Schoen

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 01.2021

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definition der periprothetischen Gelenkinfektion	1
1.2. Erstimplantationen und Revisionen in der Endoprothetik	3
1.2.1. <i>Erstimplantationen</i>	3
1.2.2. <i>Periprothetische Gelenkinfektionen und Revisionseingriffe</i>	4
1.2.3. <i>Persistierende periprothetische Gelenkinfektionen</i>	5
1.3. Pathogenese.....	6
1.3.1. <i>Infektionsmechanismus</i>	6
1.3.2. <i>Erregerspektrum</i>	7
1.4. Klinische Befunde	8
1.5. Diagnostik	9
1.5.1. <i>Anamnese</i>	9
1.5.2. <i>Labordiagnostik</i>	10
1.5.3. <i>Radiologische Diagnostik</i>	10
1.5.4. <i>Die diagnostische Gelenkpunktion</i>	11
1.5.5. <i>Weitere diagnostische Möglichkeiten</i>	12
1.5.4. <i>Diagnostik anhand intraoperativ entnommener Proben</i>	12
1.5.5. <i>Diagnostik einer persistierenden Infektion vor Reimplantation</i>	13
1.6. Therapie.....	14
1.6.1. <i>Chirurgische Therapie</i>	14
1.6.2. <i>Antibiotische Therapie</i>	18
2. Fragestellung	19
3. Material und Methodik	20
3.1. Patientenrekrutierung.....	20
3.2. Die Gelenkpunktion vor Reimplantation	22
3.2.1. <i>Mikrobiologische Untersuchungen</i>	24
3.2.2. <i>Zytologische Untersuchungen</i>	25
3.3. Histopathologische Untersuchungen	26
3.4. Definition der Infektpersistenz	27
3.5. Statistische Berechnungen.....	29
4. Ergebnisse	32
4.1. Patientenkollektiv	32
4.2. Mikrobiologische Untersuchungen	33
4.2.1. <i>Vergleich der Synovialkultur vor Reimplantation mit mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation</i>	34
4.2.2. <i>Vergleich der Synovialkultur vor Reimplantation mit histopathologischen Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation</i>	34
4.3. Zytologische Untersuchungen.....	35
4.3.1. <i>Grenzwert der synovialen Zellzahl bezüglich mikrobiologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation</i>	35
4.3.2. <i>Grenzwert der synovialen Zellzahl bezüglich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation</i>	38
4.3.3. <i>Trend der Zellzahlveränderung in Gelenkpunktaten zwischen Explantation und Reimplantation</i>	42

5. Diskussion	44
5.1. Diskussion der Methodik	44
5.1.1. <i>Infektdefinition und Patientenkollektiv</i>	44
5.1.2. <i>Operatives Vorgehen beim zweizeitigen Prothesenwechsel</i>	46
5.1.3. <i>Gelenkpunktion vor dem Wiedereinbau</i>	49
5.1.4. <i>Mikrobiologische und zytologische Analyse</i>	50
5.1.5. <i>Definition der Infektpersistenz</i>	51
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	53
5.2.1. <i>Patientenkollektiv</i>	53
5.2.2. <i>Keimspektrum bei Diagnosestellung</i>	54
5.2.3. <i>Untersuchung der Synovialkultur</i>	55
5.2.4. <i>Grenzwert der synovialen Zellzahl</i>	59
5.2.5. <i>Veränderung der synovialen Zellzahl</i>	62
5.3. Limitationen der vorliegenden Arbeit.....	63
5.4. Schlussfolgerung	65
6. Zusammenfassung	67
7. Literaturverzeichnis	69
8. Abbildungsverzeichnis	84
9. Tabellenverzeichnis	85
10. Abkürzungsverzeichnis	86
11. Danksagung	87
12. Lebenslauf	88

1. Einleitung

1.1. Definition der periprothetischen Gelenkinfektion

Jede bakterielle Besiedlung einer Endoprothese gilt als periprothetische Gelenkinfektion (PGI) [44, 63]. Im klinischen Alltag kann die PGI anhand unterschiedlicher Kriterien definiert werden. Nach der dieser Arbeit zugrunde liegenden Infektdefinition der *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [111] liegt bei Auftreten eines der folgenden Kriterien eine PGI vor:

1. ein mit dem Gelenk kommunizierender Fistelgang
oder
2. akute Entzündungszeichen im histopathologischen Präparat des periprothetischen Gewebes beim Prothesenausbau
oder
3. Eiter im Gelenk bei Explantation ohne Hinweis auf eine andere Genese
oder
4. ein positives identisches Kulturergebnis in mindestens zwei intraoperativ gewonnenen Proben periprothetischen Gewebes oder die Kombination aus präoperativer Punktion und intraoperativ gewonnener Gewebeprobe mit Nachweis desselben Keimes bzw. Wachstum von *Staphylococcus aureus* in einer Probe (entweder im präoperativen Punktat oder in der Kultur intraoperativ gewonnenen, periprothetischen Gewebes)

Im Jahr 2018 wurden im Rahmen des *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* in Philadelphia neue Kriterien einer periprothetischen Knie- bzw. Hüftgelenksinfektion erarbeitet [134]. Sie stellen Modifikationen der Infektkriterien der *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS) aus dem Jahre 2011 [118] und der im Jahr 2013 veröffentlichten Kriterien des *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* dar [114]. Tabelle 1 auf Seite 2 zeigt die aktualisierten Diagnosekriterien einer PGI.

Tabelle 1: Kriterien des International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection 2018

I Hauptkriterien (mindestens 1 der folgenden)			Entscheidung	
- identischer Keimnachweis in mindestens 2 Proben			infiziert	
- freiliegende Prothese oder Fistelgang in die Gelenkhöhle			infiziert	
II Nebenkriterien			≥ 6: infiziert 3-5: unklar < 3: nicht infiziert	
	Grenzwert			
	akute Infektion	chronische Infektion		Punkte
Serum-CRP (mg/l) oder D-Dimere (µg/l)	> 100 unbekannt	> 10 > 860		2
BSG (mm/h)	nicht verwendet	> 30		1
SLZ (Zellen/µl) oder Leukozytenesterase oder positiver α-Defensin-Nachweis	> 10.000 ++/+++ 1,0	> 3.000 ++/+++ 1,0		3
erhöhter Anteil polymorphkerniger Granulozyten (%)	90	70		2
Keimnachweis in 1 Probe				2
histologische Infektzeichen				3
intraoperativer Nachweis von Eiter				3

modifiziert nach: Shohat *et al.* [134]

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; SLZ: synoviale Leukozytenzahl

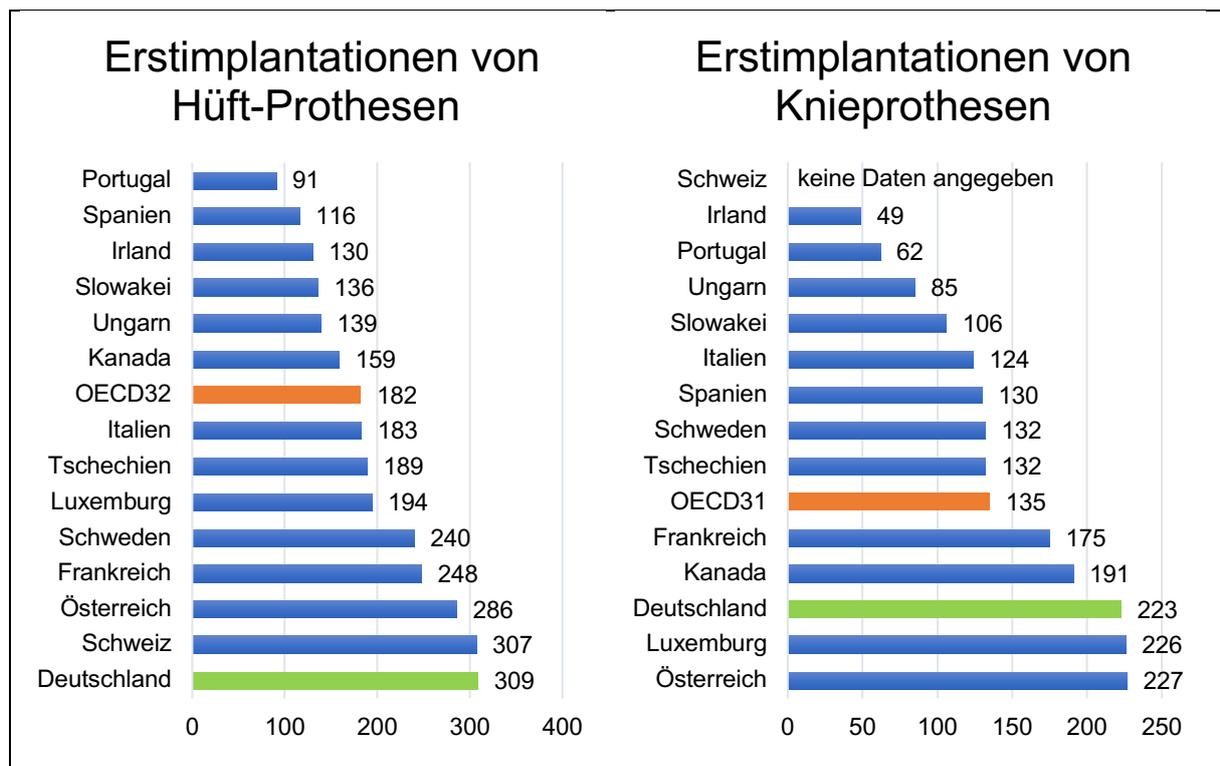
Nach Tsukayama *et al.* [148] werden 4 Typen periprosthetischer Infektionen unterschieden: ein positiver, intraoperativer Keimnachweis bei initialem Verdacht auf aseptische Prothesenlockerung stellt den Typ 1 dar. Eine PGI, die sich innerhalb von drei Wochen bzw. nach mehr als drei Wochen nach der Implantation manifestiert, gilt als Typ 2 bzw. Typ 3. Bei einer durch hämatogene Keimaussaat entstandene PGI liegt der Typ 4 vor. Sowohl die initiale Diagnose einer PGI als auch die Diagnose einer Infektpersistenz bei einliegendem antibiotikahaltigem Zementspacer stellen eine Herausforderung für den Untersucher dar. In der vorliegenden Arbeit wird anhand eigener Daten ein diagnostisch-therapeutischer Algorithmus vorgestellt, um die Therapie periprosthetischer Gelenkinfektionen zu optimieren.

1.2. Erstimplantationen und Revisionen in der Endoprothetik

1.2.1. Erstimplantationen

Innerhalb der letzten Dekade hat die Anzahl der Implantationen von Knie- und Hüft-Prothesen in Deutschland wie auch weltweit stetig zugenommen [85, 110, 151]. Im Jahre 2018 wurden in Deutschland 239.204 bzw. 190.427 primäre Implantationen einer Hüft- bzw. Knie-Prothese durchgeführt [56]. Die *Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD) listete Deutschland in der Vergangenheit stets deutlich über dem Durchschnitt innerhalb der EU bzw. innerhalb der OECD-Mitgliedsstaaten [106–110]. Unter den OECD-Mitgliedsstaaten lag dieser im Jahr 2017 bei 182 primären Hüft- bzw. 135 primären Knie-Prothesenimplantationen pro 100.000 Einwohnern [110]. Abbildung 1 zeigt Auszüge im Jahr 2019 retrospektiv veröffentlichter Daten der OECD. Es wird die Anzahl primärer Hüft- und Knie-Prothesenimplantationen im Jahr 2017 in ausgewählten OECD-Mitgliedsstaaten dargestellt.

Abbildung 1: Hüft- und Knieprothesenerstimplantationen/100.000 Einwohner im Jahr 2017 in ausgewählten OECD-Mitgliedsstaaten und im OECD-Durchschnitt



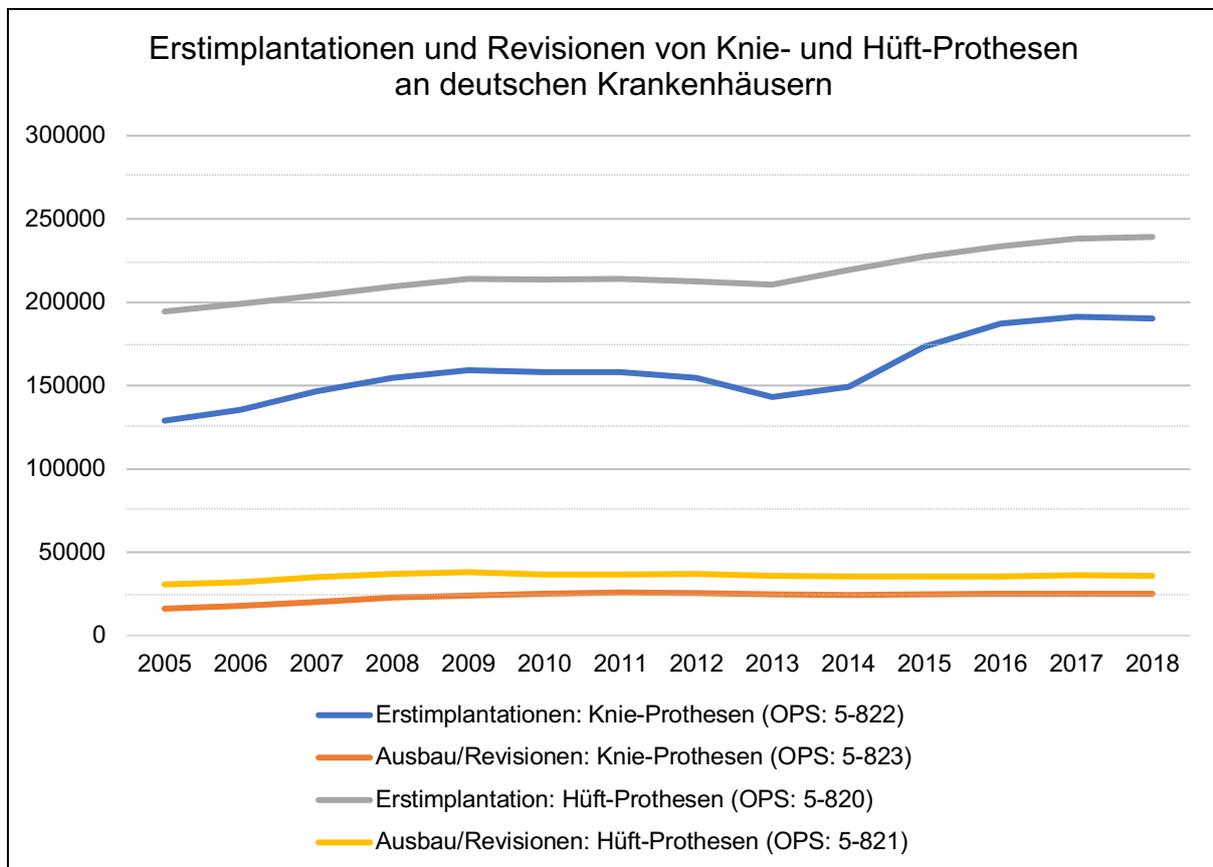
(modifiziert nach: OECD (2019), *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris [110])

Dieser Aufwärtstrend wird sich im Hinblick auf den demographischen Wandel weiterhin fortsetzen. So wurden für die USA von 2005 bis 2030 ein Anstieg der Implantationszahlen um 174% bzw. 673% für Hüft- bzw. Knie-Prothesen prognostiziert, für Revisionsoperationen eine Verdoppelung [85].

1.2.2. Periprothetische Gelenkinfektionen und Revisionseingriffe

Steigende Erstimplantationszahlen haben zu einer absoluten Zunahme von PGI geführt [31, 131, 139]. Mit einer Inzidenz von 0,2% bis 2,4% nach Erstimplantation ist die PGI dennoch eine seltene Komplikation [39, 43, 156]. Nach einer Prothesenrevision steigt die Infektionsrate auf 15% bis nahezu 40% an [26, 31, 89].

Abbildung 2: Erstimplantations- und Revisionseingriffe von Hüft- und Knieprothesen an deutschen Krankenhäusern



aus: Entgeltsysteme im Krankenhaus DRG-Statistik und PEPP-Statistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Abbildung 2 verdeutlicht die Zunahme der Erstimplantationen und Revisionseingriffe an deutschen Krankenhäusern innerhalb der letzten Jahre.

Die PGI zählt zu den häufigsten Revisionsgründen einer Gelenkprothese. Für künstliche Kniegelenke reichen die Angaben von 16,3% bis über 25%. Eine Analyse der Revisionen von Knie-Prothesen an der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg und weitere internationale Studien identifizierten die PGI als häufigste Indikation einer Revisionsoperation [26, 31, 79, 103]. Dies zeigt sich innerhalb der ersten beiden Jahre nach Primärimplantation besonders deutlich [120].

Daten des Endoprothesenregisters Deutschland (EPRD) für das Jahr 2018 zeigen 150.284 Erstimplantationen einer Hüft-Endoprothese und 17.081 Folgeeingriffe. Von allen Folgeeingriffen waren 14,2% (n = 2.428) zweizeitige Wechseloperationen (Ex- und Reimplantationen). Insgesamt waren 15,2% bzw. 29,8% aller Folgeeingriffe aufgrund eines infektiösen Geschehens bzw. wegen einer aseptischen Lockerung indiziert. Im selben Jahr wurden 119.131 primäre Implantationen einer Knie-Prothese bzw. 13.378 Folgeeingriffe, darunter 2.148 Operationen (16,0%) im Rahmen des zweizeitigen Prothesenwechsels (Ex- und Reimplantationen), dokumentiert. Es wurden 14,7% bzw. 25,0% der Knie-Prothesen aufgrund einer Infektion bzw. einer aseptischen Lockerung revidiert [44]. Über die gesamte Standzeit hinweg betrachtet treten aseptische Lockerungen häufiger auf als PGIs [120]. Durch moderne diagnostische Methoden kann die Nachweisrate periprothetischer Infektionen, z.B. nach vorheriger antibiotischer Therapie, verbessert werden [39]. Beim Auftreten einer PGI bestehen prinzipiell die Möglichkeit eines prothesenerhaltenden Vorgehens, eines einzeitigen Prothesenwechsels (Explantation und Reimplantation in derselben Operation) und des als Goldstandard geltenden zweizeitigen Prothesenwechsels (Explantation der Prothese mit Implantation eines antibiotikahaltigen Spacers und Reimplantation einer definitiven Prothese nach einem mehrere Wochen dauernden, prothesenfreien Intervall).

1.2.3. Persistierende periprothetische Gelenkinfektionen

Die häufigste Indikation zur erneuten Revision nach initial erfolgreichem, infektionsbedingtem Prothesenwechsel ist die PGI [44]. Hierbei beschreibt die Fachliteratur Reinfektionsraten von 10-20% [37, 96, 152]. Allerdings besteht die Möglichkeit der Fehlklassifizierung einer Infektpersistenz als Reinfektion [90, 159]. In bis zu 31,5% der Fälle beruht die vermeintliche Reinfektion auf einer Infektpersistenz [159]. Erfolgt eine Prothesenreimplantation bei unerkannter Infektpersistenz drohen erhebliche Komplikationen bis hin zur Notwendigkeit einer Amputation [90]. Auch vor dem Hintergrund

hoher Therapiekosten einer PGI ist eine sichere Infektsanierung vor der Reimplantation ist daher unerlässlich [34, 102].

1.3. Pathogenese

1.3.1. Infektionsmechanismus

Jedes Fremdmaterial im menschlichen Körper birgt ein erhöhtes Infektionsrisiko [157]. Bei PGIs lassen sich patientenbezogene Risikofaktoren (z.B. Komorbiditäten oder eine vorangegangene septische bzw. aseptische Prothesenrevision,) von prothesenbezogenen (z.B. Prothesentyp) und operativen Risikofaktoren (z.B. Operationsdauer, postoperativer Wundinfekt, Fremdbluttransfusion) unterscheiden [29, 43, 65, 89, 146, 159]. Patientenbezogene Risikofaktoren sind besonders relevant für das Risiko, eine PGI zu entwickeln [74, 159]. Die dieser Arbeit zugrunde liegende Infektdefinition der IDSA unterscheidet drei Infekttypen anhand des Infektionsweges und des Manifestationszeitpunktes [111]:

1. Frühinfekte

- Besiedlung der Prothese während der Implantation
- Manifestation innerhalb der ersten drei Monate nach Implantation

2. verzögerte Infekte

- Besiedlung der Prothese während der Implantation
- Manifestation zwischen 3 und 24 Monaten nach Implantation

3. Spätinfekte

- Entstehung durch hämatogene Keimstreuung aus einem prothesenfernen Fokus oder aus Fokus in unmittelbarer Nachbarschaft (*per continuitatem*)
- Manifestation nach mehr als 24 Monaten nach Implantation

Eine Spätmanifestation nach der Besiedlung während der Prothesenimplantation ist selten [111, 139, 156].

Die intraoperative Prothesenbesiedlung bei der Implantation ist die häufigste Ursache einer PGI [139, 156]. Für Frühinfekte sind meist hochvirulente Erreger verantwortlich,

die sich schnell im Wirtsgewebe ausbreiten. Bei niedrigerer Virulenz tritt eine PGI verzögert als *low-grade-Infekt* auf [126, 139, 156]. Hämatogene Infektionen können lebenslang auftreten, innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach Prothesenimplantation ist das Risiko jedoch am höchsten [126]. Bei einliegender Prothese genügt bereits eine geringe Anzahl an Mikroorganismen, um eine Infektion auszulösen [43, 57, 156]. Dieses sogenannte *Inokulum* liegt beispielsweise für *Staphylococcus aureus* bei < 100 colony forming units. Das *Inokulum* zur Auslösung einer bakteriellen Arthritis eines gesunden Gelenkes durch SA liegt 100.000 mal höher [157].

1.3.2. Erregerspektrum

Gram-positive Staphylokokken wie *Staphylococcus aureus* (SA), *Staphylococcus epidermidis* (SE) oder weitere Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) gelten mit bis zu 60% als die häufigsten Erreger einer PGI [39, 43, 145]. Zu den selteneren Erregern gehören Cutibakterien, Enterokokken, Streptokokken oder gram-negative Keime [39, 63, 156]. Hierbei variiert das Erregerspektrum je nach Infekttyp [21]. SA oder gram-negative Keime sind hochvirulente Erreger von Frühinfekten [21, 100, 126, 156]. KNS oder Cutibakterien sind klassische niedrigvirulente Erreger verzögerter Infekte [21, 126]. Spätinfekte zeigen denselben Erreger wie der primäre Infekt, exemplarisch SA bei Weichteilinfekten oder Keime der Mundflora bei dentogenen Infekten [156, 145, 126, 100]. In bis zu 30% treten polymikrobielle Infektionen auf [57, 126]. Zusätzlich besteht auch eine regionale Variabilität [5, 33].

Tabelle 2: Keimspektrum periprothetischer Gelenkinfektionen

	USA	Europa	Zimmerli <i>et al.</i>
SA/MRSA	31%/48,1%	13%/12,8%	12-23%
KNS/Methicillin-resistente KNS	20,2%/51,9%	39,3%/45%	SE: 30-43%
Enterokokken	3,9%	7%	nicht aufgelistet
Streptokokken	5,8	6,5	9-10%
Gram-negative Keime	6,6%	4,3%	6-13%
Anaerobier	0,9	9%	2-4%
polymikrobiell	7,4%	3,5%	11%
Pilze	2,3%	0,3%	nicht aufgelistet
andere Keime	5,4%	0,9%	nicht aufgelistet
negative Kultur	15,8%	16,1%	11%

KNS: Koagulase-negative Staphylokokken; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*;
 SA: *Staphylococcus aureus*
 aus: Aggarwal *et al.* [5] und nach Zimmerli *et al.* [156]

Tabelle 2 zeigt beispielhaft die unterschiedlichen Keimspektren bei PGIs zwischen zwei spezialisierten Zentren in den USA und Europa. Zusätzlich ist das Keimspektrum einer vielfach zitierten Studie von Zimmerli *et al.* aus dem Jahr 2004 aufgelistet [5, 156]. Die Berücksichtigung des lokalen Erregerspektrums und der Resistenzlage ist im Rahmen der kalkulierten Antibiose eines vermuteten Keimes erforderlich [21]. Widerstandsfähige Keime wie MRSA oder *Pseudomonas aeruginosa* werden als difficult-to-treat-Keime bezeichnet [91, 111, 156]. Hier fehlt häufig ein geeignetes Antibiotikum auf Grund der Fähigkeit der Bakterien, einen Biofilm zu bilden [57, 156]. Diese Biofilmbildung spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese einer PGI [137, 43]. Dabei gehen Mikroorganismen von einer planktonischen in eine sessile Lebensform über. An der Implantatoberfläche organisieren sie sich in einer Matrix aus Wasser, Biomakromolekülen und Material des Wirtsorganismus. Durch eine reduzierte Stoffwechsellistung, eine geringe Teilungsrage und die Barrierewirkung des Biofilms besteht auch hier eine erhöhte Resistenz gegenüber dem Immunsystem oder Antibiotika [57, 67, 137]. Daher steigen die minimale Hemmkonzentration und die minimale bakterizide Konzentration von Antibiotika [122]. Im Rahmen der Biofilmbildung können resistente Varianten von Staphylokokken, sogenannte *small colony variants*, entstehen, die phänotypisch durch die Bildung kleiner Kolonien unter Kulturbedingungen gekennzeichnet sind [57]. Diagnostische Relevanz besteht aufgrund der schlechteren Nachweisbarkeit der Keime [12]. Eine Anzucht von Bakterien aus dem Biofilm ist wegen des langsamen Wachstums erschwert [119]. Durch die Sonikation einer explantierten Prothese kann der Biofilm aufgebrochen und die Rate positiver Keimnachweise verbessert werden [119, 144].

1.4. Klinische Befunde

Das häufigste Symptom der PGI ist der Schmerz. Charakteristisch ist ein akut aufgetretener Schmerz, welcher vor allem in Ruhe und nachts besteht [43, 91]. Diffuse, chronische Schmerzen können auf einen *low-grade-Infekt* hinweisen [63, 91]. Belastung führt zu einer Schmerzverstärkung. Bei schmerzhafter Prothese muss daher immer eine PGI in Betracht gezogen werden [105, 111, 153]. Klinische Entzündungszeichen können sich jedoch in unterschiedlicher Ausprägung zeigen. Neben der Schmerzsymptomatik imponiert ein akuter Frühinfekt oft durch eine ausgeprägte

Schwellung, Überwärmung oder Rötung. Darüber hinaus kann es zu Fieber, Reduzierung des Allgemeinzustandes und/oder protrahierter bzw. erneuter Wundsekretion kommen [91, 153]. Bei verzögert auftretenden *low-grade-Infekten* bleibt der inflammatorische Prozess auf die unmittelbare Umgebung des Fremdkörpers beschränkt und systemische Entzündungszeichen können ganz fehlen [105]. Die Unterscheidung von der aseptischen Prothesenlockerung ist hier erschwert [145]. Abbildung 3 zeigt unterschiedliche klinische Erscheinungen einer PGI [95]. Abbildung 3a zeigt einen ausgeprägten Weichteildefekt mit freiliegender Endoprothese. In Abbildung 3b sind lediglich eine Schwellung und Rötung zu erkennen. Die klinischen Befunde bei einem Spätinfekt gleichen denen eines Frühinfektes. Das Auftreten nach mitunter jahrelanger Beschwerdefreiheit und der zeitliche Bezug zu einer anderen Infektion machen einen Spätinfekt wahrscheinlich [105]. Eine mit dem Gelenkinneren kommunizierende Fistel gilt als pathognomonisches Zeichen einer PGI [91, 111, 114].

Abbildung 3: Unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild periprothetischer Kniegelenkinfektionen



3a: freiliegende Endoprothese; 3b: Rötung und Schwellung bei intakten Weichteilen
aus: Militz *et al.* „Wechsel infizierter Knie- und Hüftprothesen“ [95]

1.5. Diagnostik

1.5.1. Anamnese

Bei Verdacht auf eine PGI beinhaltet die Anamnese die Identifizierung von Risikofaktoren und relevanter Vorerkrankungen und Medikation, Besonderheiten im Rahmen

der Erstimplantation (z.B. Wundheilungsstörungen oder -sekretion, Notwendigkeit einer verlängerten Antibiotikagabe) und die Aufarbeitung des aktuellen Ereignisses (zeitlicher Verlauf und Zusammenhang zur primären Implantation und anderen Eingriffen, Schmerzanamnese, andere Infekte, bisherige Diagnostik und Therapie) [91, 111, 126]. Hinweise auf einen septischen Verlauf (z.B. Kreislaufinstabilität, akute Nierenfunktions Einschränkung oder Vigilanzstörungen) müssen ausgeschlossen werden. Bei Spätkontamination muss der primäre Infektfokus identifiziert und saniert werden [125].

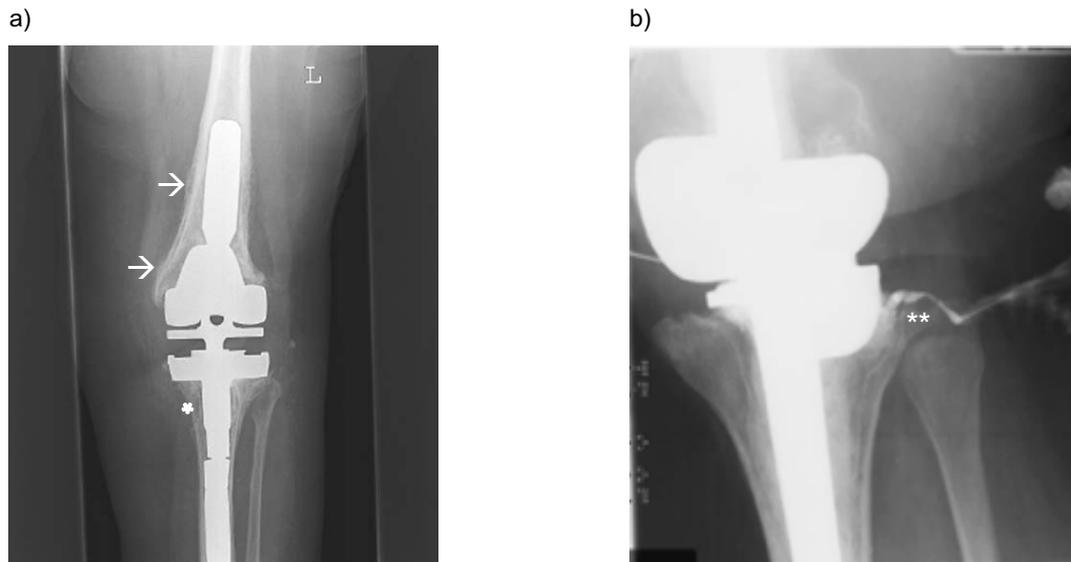
1.5.2. Labordiagnostik

In der serologischen Diagnostik werden das C-reaktive Protein (CRP) im Serum und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) bestimmt [6, 115]. Beide Parameter steigen bei entzündlichen Prozessen an [32]. Unmittelbar nach Prothesenimplantation ist eine passagere Erhöhung des CRP und der BSG im Rahmen eines regelrechten Heilungsverlaufes als normal zu werten [91]. Eine Normalisierung tritt beim CRP schneller ein als bei der BSG [22, 32, 35, 60, 90]. Ein fehlender Abfall oder gar ein Anstieg des CRP können nach Erstimplantation ein Hinweis auf eine PGI sein [105, 145]. Eine Erhöhung der Leukozytenzahl im Serum ist in der postoperativen Phase physiologisch und eignet sich daher nicht als alleiniges diagnostisches Kriterium einer PGI [42].

1.5.3. Radiologische Diagnostik

Die Befundung eines konventionellen Röntgenbildes des betroffenen Gelenkes in zwei Ebenen ist Teil jeder Untersuchung bei Verdacht auf eine PGI. [6, 91, 111]. Abbildung 4 auf Seite 11 zeigt typische Zeichen in Form periprothetischer Lockerungssäume und Osteolysen (Abbildung 4a, mit * gekennzeichnet) sowie entzündliche periostale Reaktionen (Abbildung 4a, mit Pfeilen gekennzeichnet) [47, 91, 125]. Abbildung 4b zeigt ein Arthrogramm mit Nachweis eines nach lateral verlaufenden Fistelganges (**).

Abbildung 4: Radiologische Aufnahmen periprothetischer Kniegelenksinfektionen



Bildausschnitt aus Feiock *et al.* „Radiological Evaluation of Total Knee Arthroplasty“ [47]
(*; ** und → wurden vom Autor ergänzt)

Im Vergleich mit Voraufnahmen kann eine Prothesenwanderung auffällig sein [67, 91]. Eine sichere Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Lockerung ist durch das Röntgenbild allein jedoch nicht möglich [90, 153, 158]. Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder Szintigraphie sind bei dieser Fragestellung keine Standardverfahren, können jedoch auch zur Diagnostik eingesetzt werden [158, 91, 114]. Die CT kann zur besseren Darstellung komplexer ossärer Läsionen oder Abszesse herangezogen werden [67, 91]. Die MRT ist in der Lage, entzündliche Prozesse an Weichteilen und Knochen darzustellen [67, 91]. Eine periprothetische Mehranreicherung im Rahmen einer 3-Phasen-Skelettszintigraphie entspricht einer erhöhten metabolischen Aktivität und kann ein Hinweis auf eine Prothesenlockerung sein [67, 91].

1.5.4. Die diagnostische Gelenkpunktion

Wichtiger Bestandteil der Diagnostik bei Verdacht auf eine PGI ist eine Punktion des betroffenen Gelenkes. Sie ist indiziert bei allen Patienten mit Hinweisen auf eine akute PGI bzw. bei chronisch schmerzhafter Prothese mit unklarer Erhöhung von CRP oder BSG [111]. Das Punktat wird mikrobiologisch und zytologisch untersucht [117, 111, 114]. Die mikrobiologische Diagnostik beinhaltet die Anlage einer Synovialkultur (SK) mit Speziesidentifikation und Resistenzanalyse. Je später ein Infekt nach der Primär-implantation auftritt, desto seltener gelingt ein Keimnachweis [21]. Ein weiteres Mittel zum orientierenden Erregernachweis ist die Gramfärbung, eine Erregeridentifikation

ist damit jedoch nicht möglich [67]. Die zytologische Untersuchung umfasst die Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl (SLZ). Es werden alle Leukozyten im Punktat ausgezählt bzw. der Anteil der neutrophilen Granulozyten an dieser Zellzahl bestimmt. Eine erhöhte SLZ ist unmittelbar nach Implantation physiologisch. Im Heilungsverlauf kommt es dann zu einem sukzessiven Abfall [16]. Häufig verwendete Grenzwerte für periprothetische Kniegelenksinfektionen bzw. Hüftgelenksinfektionen liegen bei 1700 Leukozyten/ μ l und 65% neutrophilen Granulozyten bzw. 2000 Leukozyten/ μ l und 70% neutrophilen Granulozyten [29, 126]. Zusätzlich werden aus der Synovia eine Kristallanalyse, die Bestimmung des Gesamt-Eiweißes, des Rheumafaktors, der antinukleären Antikörper, der Komplementfaktoren, der Glukosekonzentration und der Aktivität der Lactatdehydrogenase durchgeführt [64, 111, 114, 117, 118, 156].

1.5.5. Weitere diagnostische Möglichkeiten

Zusätzliche serologische Entzündungsmarker sind das Interleukin-6 und das Procalcitonin [6]. Eine Anlage von Blutkulturen ist möglich [6]. Selten verwendete Untersuchungsmethoden aus Synovialflüssigkeit sind die Bestimmung des Interleukin-1, Interleukin-6 bzw. des CRP [6]. Eine prä- und intraoperativ anwendbare Methode ist die Bestimmung des α -Defensin 1 in der Synovia [24]. Zur Verfügung stehen die quantitative Analyse mittels *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* und der qualitative Nachweis mittels Schnelltest, dem *SynovasureTM α -Defensin Lateral Flow Testkit* (Fa. Zimmer Biomet, Warsaw, Indiana, USA), der bereits zehn bis 20 Minuten nach Beschickung intraoperativ ein Ergebnis anzeigt [24]. Die Leukozytenesterase wird mittels Urineststreifen im „off-label-use“ als Farbumschlag nachgewiesen [71]. Ursprünglich handelt es sich um eine unspezifische Methode zum qualitativen Nachweis von Leukozyten im Urin. Durch Verunreinigungen des Punktates bei blutiger Punktion kann es zu falsch hohen Werten kommen.

1.5.4. Diagnostik anhand intraoperativ entnommener Proben

Intraoperativ entnommene Gewebeproben werden mikrobiologisch und histopathologisch untersucht. Für die mikrobiologische Untersuchung sollten drei bis fünf Gewebeproben aus unterschiedlichen Gelenkkompartimenten entnommen werden [111, 114]. Findet sich in weniger als zwei von drei Proben ein Keim, ist eine Kontamination wahrscheinlich [111]. Eine Steigerung der Probenanzahl verbessert Sensitivität und Spezifität [144].

Häufig findet sich bei der Lockerung einer Endoprothese eine Bindegewebschicht zwischen Prothese und Knochen: die sogenannte periprothetische Membran. In der histopathologischen Untersuchung werden nach Krenn und Morawietz die in Tabelle 3 dargestellten Typen unterschieden. Die Membranen vom Typ II oder III sind Zeichen einer PGI [81].

Tabelle 3: SLIM-Klassifikation periimplantärer Membranen nach Krenn und Morawietz

Typ I: Abriebinduzierter Typ	
	abriebinduzierte Fremdkörperreaktion mit Polyethylen- und Metallpartikeln in Makrophagen und vielkernigen Riesenzellen
Typ II: Infektiöser Typ	
	Gefäßproliferationen, entzündliches Ödem, Mikroabszesse und Infiltration mit neutrophilen Granulozyten in tiefe Gewebeschichten
Typ III: Mischtyp	
	Areale mit abriebinduzierter Fremdkörperreaktion und entzündliche, granulozytenreiche Areale
Typ IV: Indifferenztyp	
	zellarmes Bindegewebe mit Fibrinbelag ohne Fremdkörperreaktion
Typ V: Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose	
	> 20 β -Catenin-positive Fibroblasten/HPF
Typ VI: Adverse Reaktionen (z.B. bei Metall-Metall-Gleitpaarung oder allergisch)	
	variabel ausgeprägte Partikelablagerungen, Nekrosen, entzündliche Lymphozyteninfiltration, Makrophagen, mehrkernige Riesenzellen, Epitheloidzellreaktionen
Typ VII: Periimplantäre ossäre Pathologien	
	entzündlicher Knochenumbau, infektiöse Osteomyelitis und aseptische Osteonekrosen

aus: Krenn *et al.* [81]

HPF: *high-power-field*; SLIM: *Synovial-Like-Interface-Membrane*

Weitere mikrobiologische Diagnostik ist durch die Kultur von Sonikationsflüssigkeit der ausgebauten Prothesen(anteile) möglich [144]. Hierzu wird das Material in einer sterilen Lösung mit Ultraschallwellen behandelt. Es kommt zum Aufbrechen des Biofilms, sodass adhärenente Bakterien frei in der Sonikationsflüssigkeit vorkommen [124]. Die Sonikation kann die mikrobiologische Diagnostik z.B. unter Einfluss einer Antibiose verbessern [124].

1.5.5. Diagnostik einer persistierenden Infektion vor Reimplantation

Bei der Diagnostik einer primären PGI sind die zuvor genannten Verfahren wichtige Hilfsmittel mit hoher Sensitivität und Spezifität [17, 104, 111, 118, 125, 142, 156]. Zuverlässige Methoden oder Grenzwerte für den Nachweis einer Infektpersistenz vor der Prothesenreimplantation in der Wechselsituation sind jedoch noch nicht etabliert [60,

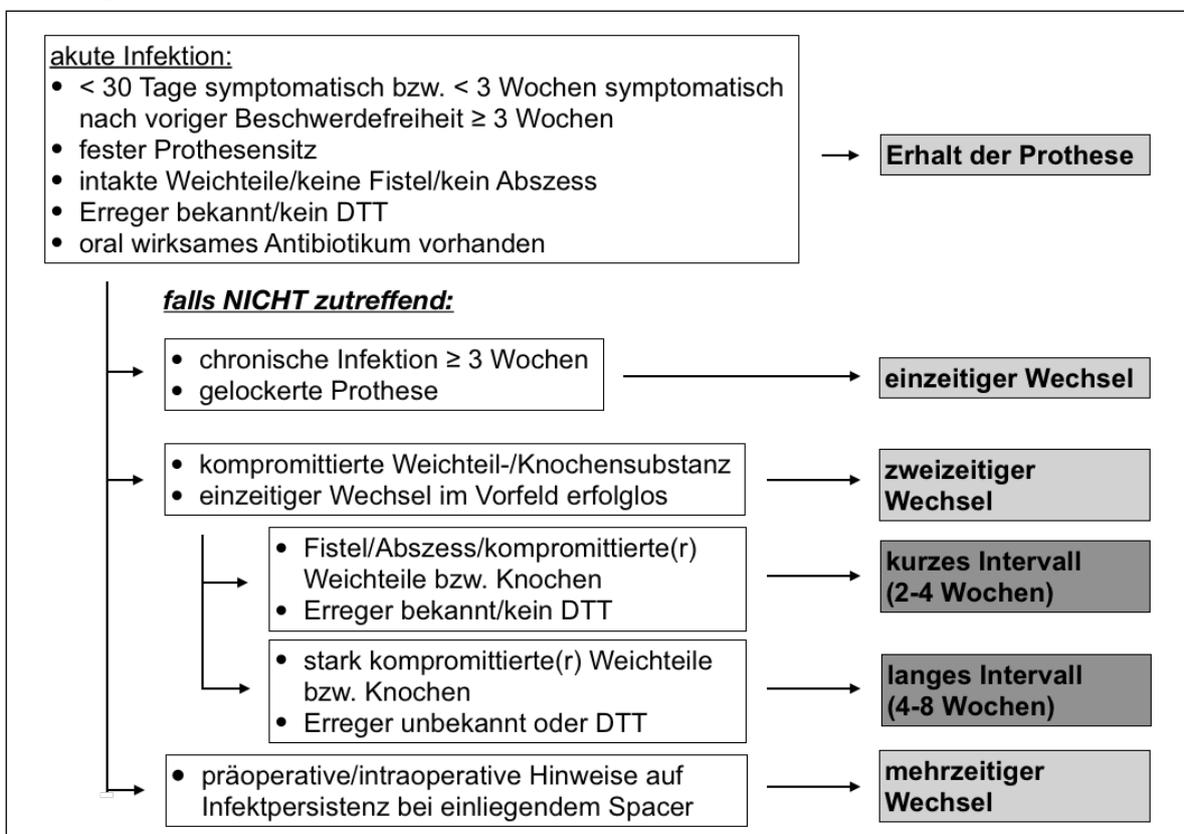
86, 104, 138]. So stützte sich die Indikationsstellung zur Prothesenreimplantation bislang primär auf die Zusammenschau klinischer Befunde, serologischer Entzündungsparameter und der Ergebnisse mikrobiologischer sowie zytologischer Analysen von Synoviapunktat bei einliegendem Spacer [96, 114].

1.6. Therapie

1.6.1. Chirurgische Therapie

Ziel der operativen Therapie ist die Sanierung des Infektherdes durch ein ausgedehntes Weichteil- und Knochendébridement [156]. Die Abbildungen 5 bzw. 6 auf Seite 15 zeigen die Indikationen operativer funktionserhaltender Verfahren bzw. deren Ablauf.

Abbildung 5: Operative Therapieverfahren und deren Indikationen



modifiziert nach: Osmon *et al.* [111], Renz *et al.* [126], Zimmerli *et al.* [156]
 DTT: difficult-to-treat Keime (eigene Darstellung)

Abbildung 6: Ablauf unterschiedlicher operativer Therapieverfahren bei periprothetischer Gelenkinfektion

Erhalt der Prothese	Wechsel der mobilen Komponenten → antibiotische Therapie			
einzeitiger Wechsel	Explantation + Reimplantation der Prothese in derselben Operation → antibiotische Therapie			
zweizeitiger Wechsel (kurzes oder langes Intervall)	Explantation der Prothese + Implantation des Spacers → antibiotische Therapie + Pausieren der Antibiose + Punktion → Explantation des Spacers + Reimplantation der Prothese → antibiotische Therapie			
mehrzeitiger Wechsel	Explantation der Prothese + Implantation des Spacers → antibiotische Therapie + Pausieren der Antibiose + Punktion → Wechsel des Spacers → antibiotische Therapie + Pausieren der Antibiose + Punktion			im Verlauf: Prothesenre-implantation oder Spacerwechsel bei Verdacht auf Infektpersistenz

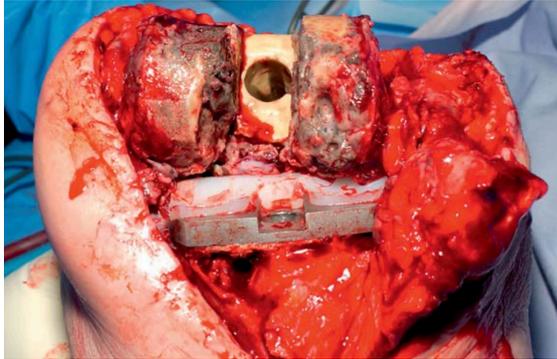
modifiziert nach: Renz et al. [126]

Der zweizeitige Wechsel gilt als Goldstandard der Behandlung einer PGI [68, 111, 156]. Eine Arthrodesse oder eine Amputation sind ergänzende Verfahren [126]. Je nach Indikation (siehe Abbildung 5) lassen sich beim zweizeitigen Prothesenwechsel ein kurzes und ein langes prothesenfreies Intervall unterscheiden [126]. Im Zuge des langen Intervalls erfolgt die Reimplantation frühestens nach vier bis acht Wochen. Im Folgenden wird das operative Vorgehen zur Therapie periprothetischer Kniegelenkinfektionen, wie es an der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg zum Zeitpunkt der vorliegenden Untersuchung durchgeführt wurde, beschrieben:

Als Narkoseverfahren stehen je nach Vorerkrankungsprofil bzw. Wunsch des Patienten die Allgemeinanästhesie oder die Spinalanästhesie zur Verfügung. Dreißig Minuten vor dem Hautschnitt wird eine perioperative Single-shot-Antibiotikaprophylaxe (Cephalosporin) appliziert. Nach Rückenlagerung erfolgt ein mehrmaliges steriles Abstreichen sowie das sterile Abdecken des Operationsfeldes. Nach Möglichkeit wird die Haut im Bereich der alten Operationsnarbe inzidiert. Es folgen die Präparation bis auf die Gelenkkapsel und die mediale Arthrotomie. Bei Vorliegen eines Gelenkergusses wird entsprechendes Material zur mikrobiologischen Untersuchung gewonnen. Die

Prothese und etwaige Zementanteile werden entfernt und es erfolgt ein Weichteildébridement im Sinne einer ausgedehnten Synovektomie. Es werden jeweils mindestens

Abbildung 7: Intraoperativer Befund nach Entfernung des Femurschildes



Quelle: Borde *et al.*
„Gelenkendoprothesen-Infektionen“ [29]

drei repräsentative Proben aus entzündetem Gewebe, insbesondere periprothetische Membranen mit jeweils frischen Instrumenten, zur mikrobiologischen und histopathologischen Untersuchung entnommen. Es folgen ein Knochendébridement bis vitales, gut durchblutetes Knochengewebe zur Darstellung kommt sowie eine antiseptische Gelenkspülung mit Polyhexanid-Lösung mit einer Einwirkzeit von 20 Minuten (Lavanid®, SE-RAG-WIESSNER GmbH & Co. KG, Naila, Deutschland) und anschließender Jetlavage mit steriler Ringerlösung. Die Auswahl des Spacers obliegt dem Operateur. Es besteht die Möglichkeit der Implantation eines artikulierenden Spacers oder eines Arthrodesenspacers, der den Gelenkspalt überbrückt. Für die femoralen bzw. tibialen Markraumkomponenten werden Steinmann-Nägel mit Palacos® R+G Knochenzement (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) ummantelt. Es handelt sich um ein Fertigpräparat aus mit Gentamicin (2,1%) versetztem Polymethylmethacrylat (PMMA). Zusätzlich werden pro 40ml PMMA 2g Vancomycin beigemischt. Die femoralen bzw. tibialen Gelenkflächen werden ebenfalls aus Palacos® R+G Knochenzement von Hand modelliert. Die Spacerimplantation erfolgt unter intraoperativer Röntgenkontrolle. Nach Aushärten des PMMA, der intraartikulären Einlage von Redon-Drainagen und Blutstillung erfolgen eine erneute Gelenkspülung sowie der schichtweise Wundverschluss mit resorbierbarem, gegebenenfalls antibakteriell beschichtetem Faden. Nach Ausschneiden von Narbengewebe und erneuter Hautdesinfektion erfolgt die Hautnaht mit Einzelknopfnähten in Donati-Rückstich-Technik oder mittels Metallklammernaht. Nach Anlage eines sterilen Wundverbandes wird zusätzlich ein elastokompressiver Verband angelegt. Im prothesenfreien Intervall erfolgt zunächst eine intravenöse Antibiotikatherapie. Bei unbekanntem Erreger wird eine kalkulierte Therapie mit 2g Cefazolin (3 mal/Tag) bzw. 160mg Gentamicin (1 mal/Tag) für insgesamt 14 bzw. 5 Tage begonnen. Hier müssen wegen potentieller nephrotoxischer Effekte des Gentamicins Kontrollen des Serum-Kreatinins und des Gentamicin-Talspiegels erfolgen.

Kann ein Erreger identifiziert werden, wird die Therapie antibiogrammgerecht angepasst. Nach 24 bis 48 Stunden werden die Redon-Drainagen entfernt. Eine radio-

Abbildung 8: Röntgenbilder eines artikulierenden Spacers



Quelle: Lee et al. "Two-Stage Reimplantation in Infected Total Knee Arthroplasty" [88]
<http://www.jksrr.org/journal/view.html?doi=10.5792/ksrr.17.095>
(zuletzt aufgerufen am 11.05.2020)
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
(zuletzt aufgerufen am 11.05.2020)
(Buchstaben wurden vom Autor ergänzt)

logische Lagekontrolle des Spacers erfolgt nach drei bis fünf Tagen durch ein Röntgenbild des Kniegelenkes in zwei Ebenen. Abbildung 8 zeigt Röntgenbilder eines artikulierenden Spacers im anterior-posterioren (a) bzw. lateralen (b) Strahlengang [88]. Bei reizlosen Wundverhältnissen und rückläufigen Entzündungsparametern wird die Therapie oralisiert. Die Antibiotikatherapie erfolgt im Dialog mit dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Uni-

versität Würzburg. Bei weiterhin regelrechtem Heilungsverlauf erfolgt nach weiteren 2 bis 4 Wochen eine mindestens zweiwöchige Unterbrechung der antimikrobiellen Therapie. Danach erfolgt die diagnostische Punktion, wie sie in Kapitel 3.2. beschrieben wird. Bei negativem Kulturergebnis des Gelenkpunktates, bei nicht infektvörderlicher synovialer Zellzahl bzw. blandem Serum-CRP-Wert und Untersuchungsbefund wird die Indikation zur Prothesenreimplantation gestellt. Die Spacerentfernung erfolgt analog zum Vorgehen bei der Prothesenexplantation. Es werden ebenfalls mikrobiologische und histopathologische Proben gewonnen. Nach antiseptischer Gelenkspülung erfolgt die Prothesenreimplantation unter Röntgenkontrolle. Postoperativ erfolgt erneut eine intravenöse Antibiose mit anschließender Oralisierung auf eine biofilmaktive Substanz. Besteht prä- oder intraoperativ der Verdacht auf eine Infektpersistenz, erfolgt statt der Reimplantation ein Spacerwechsel dem Vorgehen bei Prothesenexplantation entsprechend mit erneuter antibiotischer Therapie. Ergeben die mikrobiologische oder histopathologische Untersuchung der Proben im Rahmen der Reimplantation pathologische Ergebnisse, wird die antibiotische Therapie verlängert. Eine engmaschige Kontrolle des Heilungsverlaufes ist dann erforderlich.

1.6.2. Antibiotische Therapie

Neben der chirurgischen Therapie ist eine systemische Antibiose für die Eradikation einer PGI zwingend notwendig. Das eingesetzte Antibiotikum muss eine bakterizide Wirkung, bei oraler Applikation eine gute orale Bioverfügbarkeit, eine gute Knochenpenetration und eine ausreichende Biofilmaktivität aufweisen [146]. Ist der Erreger zu Therapiebeginn noch nicht bekannt, wird eine empirische, d.h. gegen den vermuteten Erreger gerichtete Therapie, begonnen [21]. Hierbei sollte das Wirkspektrum möglichst eng gewählt sein, muss Staphylokokken aber zwingend abdecken [21, 67]. Nach Erhalt eines Antibiogramms kann die Antibiose angepasst werden.

Im Rahmen des zweizeitigen Prothesenwechsels bestehen verschiedene Empfehlungen bezüglich der Dauer der Antibiose im prothesenfreien Intervall. Aktuell empfiehlt die MSIS eine Dauer von 2 bis 6 Wochen. Sie stellt jedoch fest, dass keine Evidenz für eine ideale Dauer besteht [4]. Die IDSA legt Substanzen und Therapiedauer erregerspezifisch fest [111]. Renz *et al.* [126] empfehlen für das kurze Intervall eine Dauer von zwei Wochen intravenöser Antibiose. Für das lange Intervall werden zwei Wochen intravenöser und anschließend sechs Wochen oraler Antibiose empfohlen [126].

Zur sicheren Infekteradikation erfolgt nach der Prothesenreimplantation eine Therapie mit biofilmaktiven Substanzen, z.B. mit Rifampicin oder mit Fluorchinolonen [99]. Die antibiotische Langzeitsuppression ist ein Sonderfall: es erfolgt eine langjährige, mitunter lebenslange Antibiotikatherapie. Dieses Vorgehen kann die PGI nicht sanieren. Sie ist dann eine Option, wenn eine Operation abgelehnt wird oder das Operationsrisiko zu groß ist [126].

2. Fragestellung

Die Implantation einer Endoprothese zählt zu den effektivsten Methoden, den Leidensdruck eines Patienten mit degenerativer oder entzündlicher Gelenkerkrankung zu lindern. Kommt es zu einer PGI, ist der zweizeitige Prothesenwechsel das Vorgehen der Wahl zur Infektsanierung. Im Zuge dessen bestehen jedoch Unsicherheiten, wann die definitive Reimplantation einer Endoprothese gerechtfertigt ist. Die mikrobiologische und zytologische Untersuchung von Synovia, welche bei einliegendem antibiotikahaltigem Zementspacer gewonnen wurde, sind häufig angewandte Methoden zum Ausschluss einer Infektpersistenz vor der Reimplantation. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, den diagnostischen Nutzen der Synovia-Analyse bei einliegendem antibiotikahaltigen Zementspacer im Zuge des zweizeitigen Wechsels infizierter Knieprothesen zu untersuchen, um den diagnostischen Algorithmus im Rahmen der Therapie von Patienten mit PGI zu optimieren. Hierzu erfolgte eine retrospektive Auswertung von 94 Fällen periprothetischer Kniegelenkinfektionen. Es wurden die Ergebnisse mikrobiologischer bzw. zytologischer Untersuchungen von Synoviapunktaten hinsichtlich ihrer Eignung zum Ausschluss einer Infektpersistenz untersucht. Eine Infektpersistenz wurde anhand mikrobiologischer bzw. histopathologischer Untersuchungsergebnisse von Gewebeproben im Rahmen der Reimplantation definiert. Zusätzlich wurde untersucht, ob eine Veränderung der synovialen Zellzahl zwischen Explantation und Reimplantation einen Rückschluss auf den Therapieerfolg des zweizeitigen Prothesenwechsels zulässt.

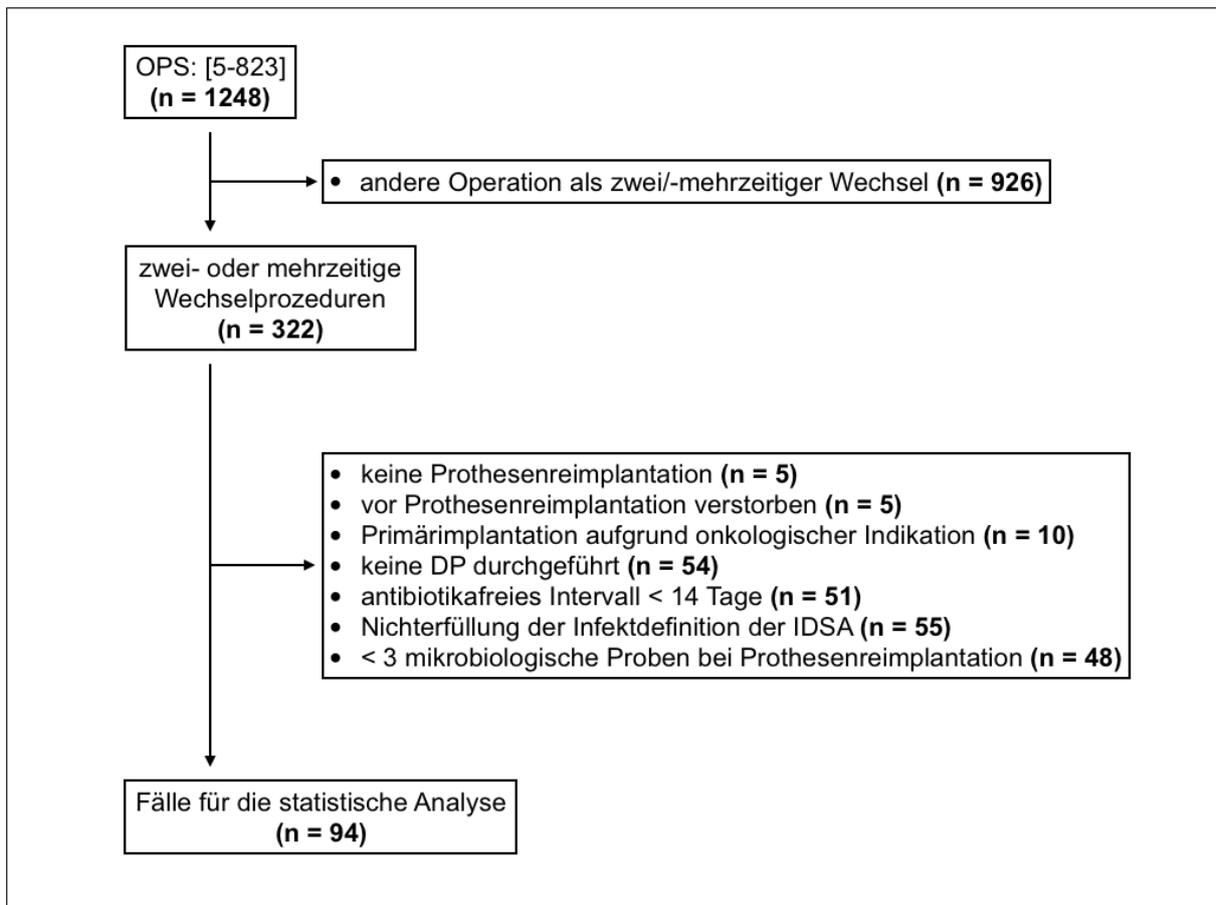
3. Material und Methodik

3.1. Patientenrekrutierung

Nach Prüfung des Studienprotokolls und Feststellung der Unbedenklichkeit durch das Ethikkomitee der Universität Würzburg (Antragsnummer: 20160728) erfolgte eine retrospektive Auswertung des klinikinternen Archivs der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg. Die Auswertung erfasste den Zeitraum zwischen dem 01. Dezember 2007 und dem 01. Juni 2017. Eine vorläufige Auswahl erfolgte anhand des Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS) [5-823]: *Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Kniegelenk* (n = 1248). Hierbei erfolgte keine Unterscheidung anhand des Prothesentyps. Als Einschlusskriterium wurde die Durchführung eines zweizeitigen bzw. mehrzeitigen Knieprothesenwechsels festgelegt. In 926 Fällen wurde kein zweizeitiger oder mehrzeitiger Prothesenwechsel durchgeführt, so dass letztlich 322 Fälle mit zwei- bzw. mehrzeitigem Prothesenwechsel eingeschlossen wurden [5-829.9 bzw. 5-829.f]. Ein Ausschluss erfolgte in 228 Fällen: in jeweils fünf Fällen wurde keine Reimplantation in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus durchgeführt bzw. verstarben die Patienten vor der Reimplantation. Zehn Fälle wurden ausgeschlossen, da die Primärimplantation aufgrund einer onkologischen Indikation durchgeführt wurde. In 54 Fällen erfolgte der Ausschluss, weil vor der Reimplantation keine diagnostische Punktion (DP) durchgeführt worden war. Einundfünfzig Fälle wurden wegen eines zu kurzen antibiotikafreien Intervalls (< 14 Tage) ausgeschlossen. In 55 weiteren Fällen wurde die Infektdefinition der IDSA nicht erfüllt. Achtundvierzig Fälle wurden ausgeschlossen, weil während der Reimplantation weniger als drei mikrobiologische Proben entnommen worden waren. Für die statistische Auswertung verblieben 94 Fälle, in denen die Diagnostik und die Therapie nach demselben Schema durchgeführt worden waren.

Abbildung 9 zeigt eine schematische Darstellung der Patientenrekrutierung.

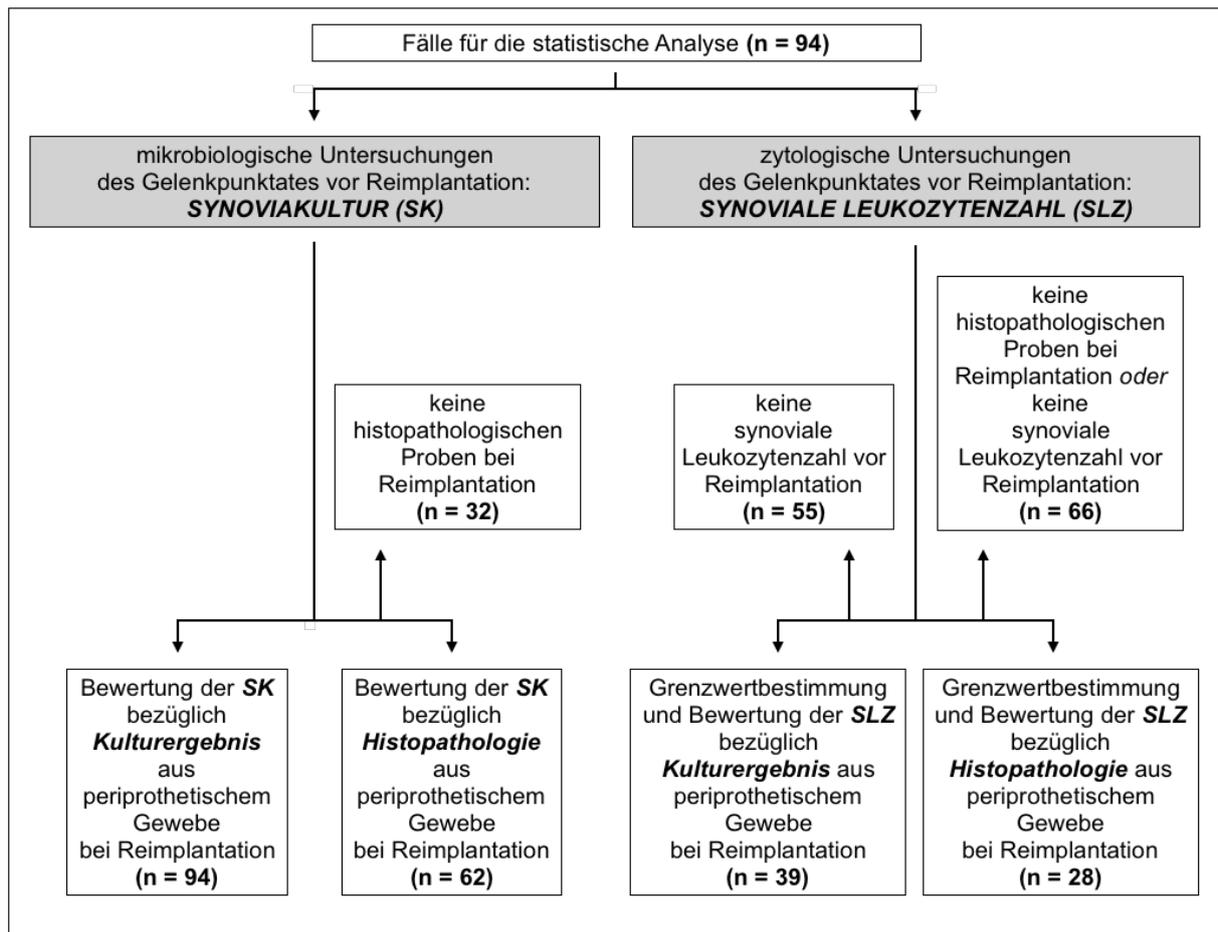
Abbildung 9: Durchführung der Patientenrekrutierung



DP: Diagnostische Punktion; IDSA: *Infectious Diseases Society of America*; n: Anzahl;
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel (eigene Darstellung)

Das in die Auswertung eingeschlossene Patientenkollektiv wies eine Heterogenität bezüglich der Datenverfügbarkeit auf. Hieraus resultierten unterschiedliche Fallzahlen für die einzelnen Fragestellungen. Abbildung 10 auf Seite 22 zeigt die Verteilung der Fälle.

Abbildung 10: Verteilung der Fälle zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen



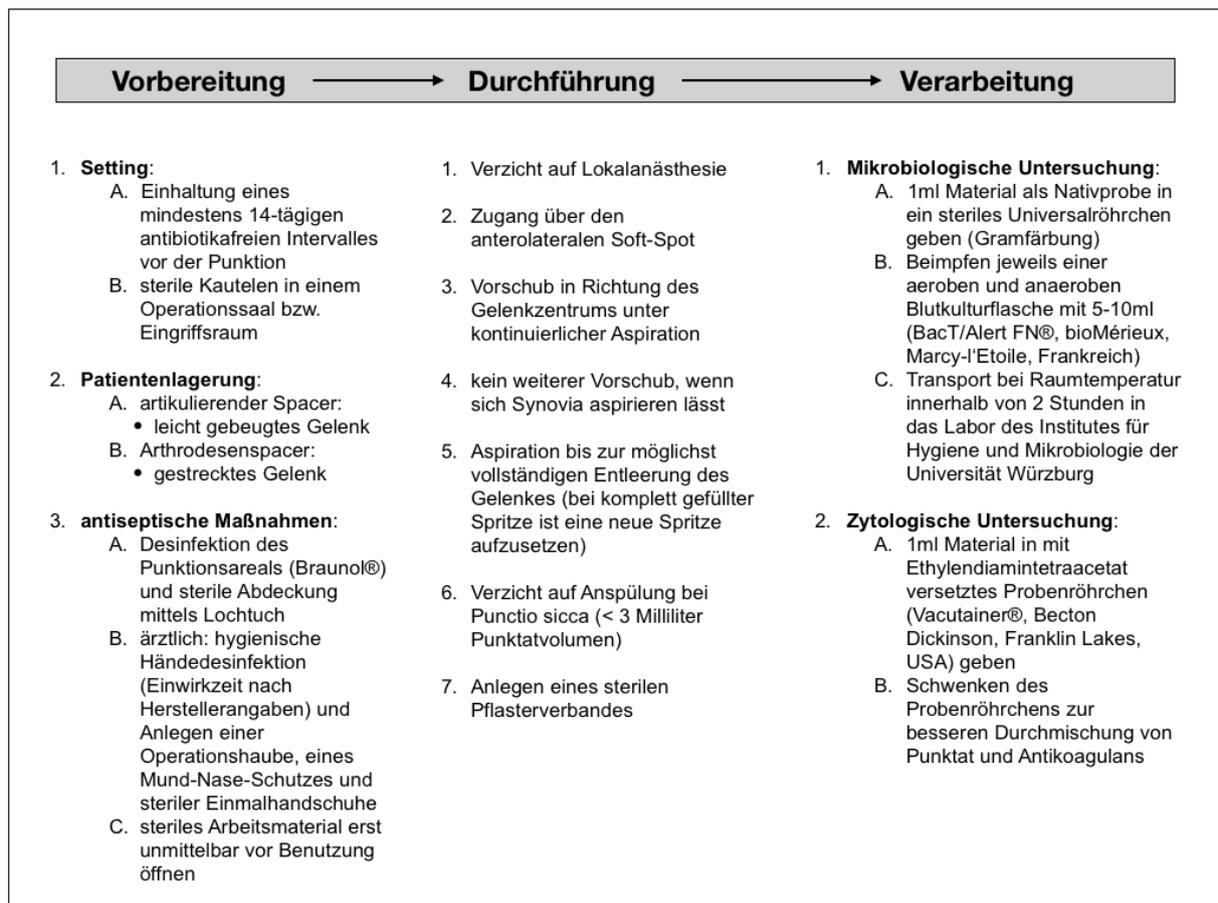
SK: Synoviakultur; SLZ: synoviale Zellzahl (eigene Darstellung)

3.2. Die Gelenkpunktion vor Reimplantation

Zur Steigerung der Patientensicherheit und besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde die DP im König-Ludwig-Haus einer Arbeitsanweisung folgend durchgeführt. Diese standardisierte die Punktionsvorbereitung und -durchführung sowie die weitere Probenverarbeitung.

Eine Gelenkpunktion stellt einen Eingriff in die körperliche Unversehrtheit des Patienten dar und ist somit zwingend aufklärungspflichtig. Abbildung 11 auf Seite 23 zeigt den Ablauf einer Gelenkpunktion. Alle analysierten Punktionen wurden am König-Ludwig-Haus in Würzburg ausschließlich durch ärztliches Personal durchgeführt.

Abbildung 11: Vorgehen bei der Punktion eines mit Spacer versorgten Kniegelenkes innerhalb der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg



modifiziert nach Lüdemann *et al.* [91] und nach hausinternen Arbeitsanweisungen und Behandlungsmustern der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus (eigene Darstellung)

Im Rahmen der Diagnostik zum Ausschluss einer Infektpersistenz musste eine antimikrobielle Therapie im Vorfeld der Punktion für mindestens 14 Tage pausiert werden. Es erfolgte eine Stichinzision der Haut, um die Verschleppung eines Stanzzyinders in

Abbildung 12: Kniegelenkpunktion über den anterolateralen Zugang



Bildausschnitt aus: Martínez-Pastor *et al.* „Acute Infection in Total Knee Arthroplasty: Diagnosis and Treatment“ [93] <https://openorthopaedicsjournal.com/VOLUME/7/PAGE/197/> (zuletzt aufgerufen am 11.05.2020) <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/> (zuletzt aufgerufen am 11.05.2020)

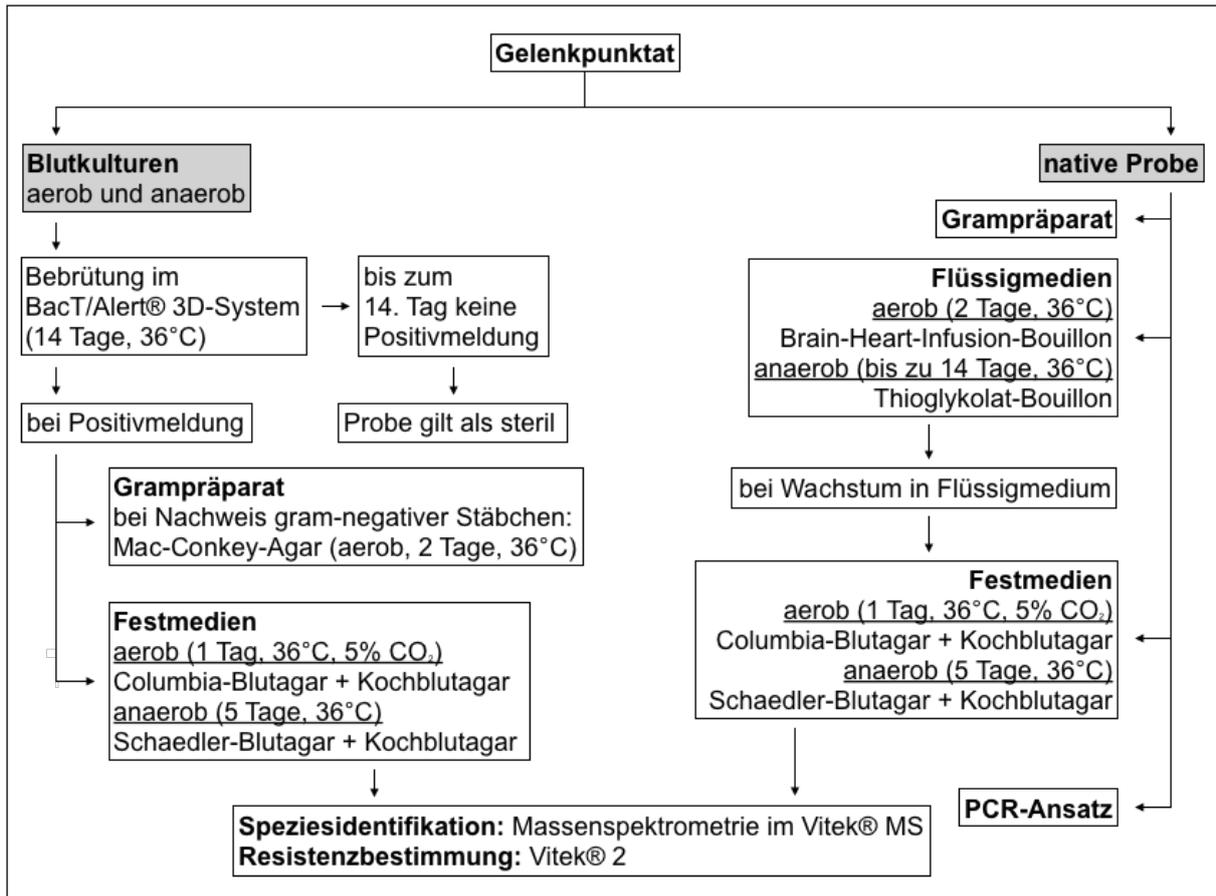
das Gelenk zu vermeiden. Aufgrund der häufig niedrigen Keimzahl im Punktat war stets eine möglichst große Menge an Gelenkflüssigkeit zu gewinnen und zur Untersuchung einzuschicken. Im Falle einer Punctio sicca (< 3ml Punktatvolumen) erfolgte keine Anspülung des Gelenkes. Eine Punktion durch infizierte Weichteile war kontraindiziert. Abbildung 12 auf Seite 23 zeigt die Punktion eines linken, endoprothetisch versorgten

Knien Gelenkes über den anterolateralen Zugang [93]. Bei makroskopischer Betrachtung weist eine Trübung des Punktates (siehe Abbildung 12) auf einen Infekt hin. Bei geringer Punktatmenge wurde die mikrobiologische Untersuchung wegen der Möglichkeit der Resistenzanalyse zu Lasten der Zellzählung bevorzugt. Zusätzlich wurden die serologischen Infektparameter CRP und BSG bzw. die Leukozyten/ μ l Vollblut bestimmt.

3.2.1. Mikrobiologische Untersuchungen

Die mikrobiologischen Analysen wurden durch Mitarbeiter des Institutes für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg im hauseigenen Labor durchgeführt. Der diagnostische Algorithmus folgte einer Standard Operating Procedure (SOP), welche sich an den *Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (MiQ) Ausgaben 18 und 19* (Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis Teil 1 und Teil 2) orientiert [45, 46]: native und in Blutkulturflaschen verimpfte Synoviaprobe wurden gesondert verarbeitet. Nach Zusatz des BD BACTEC FOS® Kultursupplementes (Becton Dickinson Life Sciences, BD Diagnostics, Heidelberg) zur Wachstumsförderung unter einem sterilen Luftabzug wurden die Blutkulturflaschen im Brutschrank (BacT/ALERT® 3D-System, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich) gelagert. Die Verarbeitung des Nativmaterials erfolgte ebenfalls an einer sterilen Werkbank unter Luftabzug. Mit einem Grampräparat wurde die Erregermorphologie begutachtet. Flüssigmedien dienten der Keimanreicherung, auf Festmedien erfolgte die Anzucht von Reinkulturen zur Speziesidentifikation. Alle Kulturen wurden 14 Tage lang bebrütet. Die Speziesidentifikation erfolgte automatisiert mittels Massenspektrometrie (Vitek MS®, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich). Die Resistenzbestimmung erfolgte ebenfalls automatisiert durch kinetische Analyse des Bakterienwachstums innerhalb einer Verdünnungsreihe (Vitek 2®, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich). Bei Misslingen der Resistenztestung erfolgte die Testung mittels Agardiffusionsblättchen auf Festmedien. Die standardisierten Grenzwerte der minimalen Hemmkonzentration (Vitek 2®) bzw. der Größe der Hemmhöfe (Agardiffusionsblättchen) stammten vom *European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* [141]. Zwei bis drei Tage nach der Positivmeldung der Blutkultur konnte der Endbefund ausgegeben werden. Mit ihm erhielten die behandelnden Ärzte die Erregerspezies mit Angabe eines AntibioGRAMMS. Abbildung 13 auf Seite 25 zeigt den Arbeitsablauf und die verwendeten Nährmedien der Erregerdiagnostik aus einem Gelenkpunktat.

Abbildung 13: Arbeitsablauf der mikrobiologischen Diagnostik aus Gelenkpunktat



CO₂: Kohlenstoffdioxid; PCR: Polymerase-Chain-Reaction (eigene Darstellung)

3.2.2. Zytologische Untersuchungen

Im Labor der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus erfolgte ausschließlich eine manuelle Auszählung der Leukozyten ohne weitere Differenzierung. Fünfzig Mikroliter der Probe wurden mit 950µl isotoner Kochsalzlösung gemischt (Verhältnis: 1:20). Nach Inkubation der Probe erfolgte die Zählung in einer Neubauer-Zählkammer unter 40-facher Vergrößerung. Es wurden vier Eckquadrate (1mm²) á 16 Kleinquadraten (je 0,0625mm²) ausgezählt. Bei einer Abweichung von mehr als 10% zwischen den Eckquadraten, wurde die Zählkammer erneut beschickt und ausgezählt. Die Berechnung der Zellzahl/µl erfolgte nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Anzahl gezählter Zellen} \times \text{Kehrwert des Verdünnungsgrades} \times 10}{\text{Anzahl der ausgezählten Eckquadrate}}$$

Das Volumen der Zählkammern betrug 0,1µl. Die Multiplikation mit dem Faktor 10 ergab die Zellzahl in 1µl Probe.

3.3. Histopathologische Untersuchungen

Gemäß den Empfehlungen der IDSA und der MSIS wurden intraoperativ mindestens drei Proben aus unterschiedlichen Gelenkanteilen entnommen (z.B. tibialer bzw. femoralen Markraum und Kapselgewebe) und anschließend in einer Formaldehydlösung (4%) fixiert. Die Aufarbeitung bzw. Analyse erfolgten durch medizinisch-technisches bzw. ärztliches Fachpersonal des Institutes für Pathologie der Universität Würzburg. Im Rahmen des Gewebezuschnittes erfolgte eine makroskopische Begutachtung und Entnahme repräsentativer Gewebeanteile zur histologischen Untersuchung. Nach eventuell notwendiger Entkalkung knochenhaltiger Gewebe in Ethylendiamintetraacetat oder Salzsäure wurden die Proben in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Paraffin eingebettet. Im Mikrotom wurden 1µm bis 2µm dicke Schnittpräparate angefertigt und auf Objektträger aufgezogen. Nach Durchlaufen einer absteigenden Alkoholreihe wurden von jedem Paraffinblock drei Präparate in den Standardfärbungen Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Berliner-Blau-Färbung und van-Gieson-Färbung angefertigt. Die Berliner-Blau-Färbung ist eine Eisenfärbung und dient dem Nachweis von Blutungsresiduen. In der van-Gieson-Färbung lässt sich Fibrin vom Bindegewebe abgrenzen. Histopathologisches Merkmal einer akuten Entzündung ist die Vermehrung neutrophiler Granulozyten pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung, einem sogenannten *high-power-field* (HPF). Mehr als zwei neutrophile Granulozyten pro HPF in insgesamt 10 HPF, mehr als 23 neutrophile Granulozyten in insgesamt 10 HPF sowie mehr als 50 neutrophile Granulozyten in einem HPF, die das *Cluster-of-Differentiation-15*-Antigen exprimieren galten als histopathologische Kriterien einer PGI [81]. Zusätzlich wurden im pathologischen Institut der Universität Würzburg individuelle Kriterien, wie das Verteilungsmusters der neutrophilen Granulozyten berücksichtigt. Eine weitere Färbemethode ist die Chloracetatesterase-Färbung, in der sich neutrophile Granulozyten kräftig rot anfärben. Sie kam zum Einsatz, wenn sich anhand der Standardfärbungen kein eindeutiger Befund erheben ließ. Die Begutachtung der periprothetischen Membranen erfolgte nach den in Tabelle 3 dargestellten Kriterien anhand der Standardfärbungen.

3.4. Definition der Infektpersistenz

Eine Infektpersistenz definierten wir anhand mikrobiologischer und histopathologischer Befunde von Gewebeproben zum Zeitpunkt der geplanten Prothesenreimplantation. Die Tabellen 4 bzw. 5 auf Seite 28 zeigen die Bewertung der Synovialkultur bzw. der synovialen Zellzahl vor der Reimplantation unter mikrobiologischen Kriterien zum Zeitpunkt der Reimplantation gemäß der IDSA und der MSIS [111, 114]:

Tabelle 4: Bewertung der präoperativen Kultur aus Synoviapunktat unter mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation

Ergebnis der Synovialkultur vor der Reimplantation	Kulturergebnis aus periprothetischem Gewebe bei geplanter Reimplantation	Infektpersistenz	Bewertung der Synovialkultur
Keimnachweis	mindestens 2 intraoperativ gewonnene Proben mit identischem Keim wie SK oder Nachweis von SA oder <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in 1 Probe	ja	richtig positiv
kein Keimnachweis	mindestens 2 intraoperativ gewonnene Proben mit identischem Keim wie SK oder Nachweis von SA oder <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in 1 Probe	ja	falsch negativ
Keimnachweis	kein Keimnachweis oder Keimnachweis in weniger als 2 intraoperativ gewonnenen Proben	nein	falsch positiv
kein Keimnachweis	kein Keimnachweis oder Keimnachweis in weniger als 2 intraoperativ gewonnenen Proben	nein	richtig negativ

SA: *Staphylococcus aureus*; SK: Synovialkultur

Tabelle 5: Bewertung der präoperativen Zellzahl im Synoviapunktat unter mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation

Ergebnis der SLZ vor Reimplantation	Kulturergebnis aus periprothetischem Gewebe bei geplanter Reimplantation	Infektpersistenz	Bewertung der zytologischen Synovia-Analyse
SLZ > Grenzwert	mindestens 2 intraoperative Proben mit demselben Keim wie SK <i>oder</i> Nachweis von SA <i>oder</i> Pseudomonas aeruginosa in 1 Probe	ja	richtig positiv
SLZ < Grenzwert	mindestens 2 intraoperative Proben mit demselben Keim wie SK <i>oder</i> Nachweis von SA <i>oder</i> Pseudomonas aeruginosa in 1 Probe	ja	falsch negativ
SLZ > Grenzwert	kein Keimnachweis <i>oder</i> Keimnachweis in weniger als 2 intraoperativen Proben	nein	falsch positiv
SLZ < Grenzwert	kein Keimnachweis <i>oder</i> Keimnachweis in weniger als 2 intraoperativen Proben	nein	richtig negativ

SA: *Staphylococcus aureus*; SLZ: synoviale Zellzahl

Die histopathologische Bewertung erfolgte analog anhand akuter Entzündungszeichen wie in Kapitel 3.3 beschrieben oder des Nachweises einer periprothetischen Membran nach Morawietz und Krenn vom Typ II oder Typ III [81, 111, 117, 156]. Tabelle 6 bzw. Tabelle 7 auf Seite 29 zeigen die Bewertung der Synovialkultur bzw. der zytologischen Synovia-Analyse vor der Reimplantation unter histopathologischen Kriterien zum Zeitpunkt der Reimplantation.

Tabelle 6: Bewertung der präoperativen Kultur aus Synoviapunktat unter histopathologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation

Ergebnis der Synovialkultur vor der Reimplantation	Histopathologische Befunde aus periprothetischem Gewebe bei geplanter Reimplantation	Infektpersistenz	Bewertung der Synovialkultur
Keimnachweis	Zeichen einer akuten Entzündung oder Nachweis einer Membran vom Typ II oder Typ III	ja	richtig positiv
kein Keimnachweis	Zeichen einer akuten Entzündung oder Nachweis einer Membran vom Typ II oder Typ III	ja	falsch negativ
Keimnachweis	keine histopathologischen Persistenzkriterien	nein	falsch positiv
kein Keimnachweis	keine histopathologischen Persistenzkriterien	nein	richtig negativ

Tabelle 7: Bewertung der präoperativen Zellzahl im Synoviapunktat unter histopathologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation

Wert der synovialen Zellzahl vor Reimplantation	Histopathologische Befunde aus periprothetischem Gewebe bei geplanter Reimplantation	Infektpersistenz	Bewertung der zytologischen Synovia-Analyse
SLZ > Grenzwert	Zeichen einer akuten Entzündung oder Nachweis einer Membran vom Typ II oder Typ III	ja	richtig positiv
SLZ < Grenzwert	Zeichen einer akuten Entzündung oder Nachweis einer Membran vom Typ II oder Typ III	ja	falsch negativ
SLZ > Grenzwert	keine histopathologischen Persistenzkriterien	nein	falsch positiv
SLZ < Grenzwert	keine histopathologischen Persistenzkriterien	nein	richtig negativ

SLZ: synoviale Zellzahl

Eine Einstufung der SLZ-Werte in richtig oder falsch positiv bzw. negativ erfolgte nach Ermittlung des optimalen Grenzwertes. Es wurde jeweils ein Grenzwert unter rein mikrobiologischen bzw. rein histopathologischen Kriterien zum Zeitpunkt der Reimplantation ermittelt.

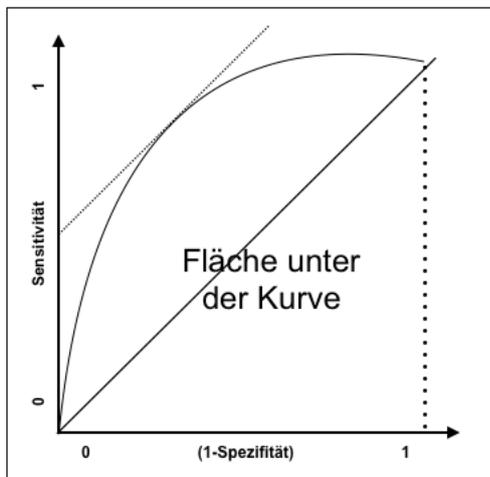
3.5. Statistische Berechnungen

Zur deskriptiven Darstellung des Studienkollektives erfolgte mittels des Shapiro-Wilk-Tests eine Überprüfung der in Tabelle 9 dargestellten Variablen auf Normalverteilung. Zur vergleichenden Darstellung von kategorialen Variablen wurde der Chi²-Test eingesetzt. Mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben bzw. mittels des Mann-Whitney-U-Tests wurden normalverteilte bzw. nicht-normalverteilte metrische Variablen verglichen. Das Signifikanzniveau wurde in allen Tests bei 0,05 festgelegt.

Zur Untersuchung des Nutzens der Synovialkultur zum Ausschluss einer Infektpersistenz vor Reimplantation wurden die Ergebnisse der Synovialkultur vor Reimplantation hinsichtlich rein mikrobiologischer und rein histopathologischer Infektpersistenz mit Vierfelder-Tafeln als richtig bzw. falsch positiv oder negativ klassifiziert. Für die Untersuchung des Nutzens der synovialen Leukozytenzahl wurden zunächst anhand von Receiver-Operating-Characteristics-Kurven (ROC-Kurven) jeweils ein Grenzwert der

synovialen Leukozytenzahl in Bezug auf rein mikrobiologische bzw. rein histopathologische Infektpersistenz ermittelt. Als Statusvariable wurde das Bestehen eines Therapieversagens anhand rein mikrobiologischer bzw. rein histopathologischer Befunde zum Zeitpunkt der geplanten Reimplantation gewählt. Abbildung 14 zeigt beispielhaft den Aufbau einer ROC-Kurve: die X-Achse zeigt die falsch-positive-Rate, welche auch

Abbildung 14: Aufbau einer ROC-Kurve



(eigene Darstellung)

als Ausfallrate bezeichnet wird (1-Spezifität). Sie beschreibt den Anteil der fälschlicherweise als positiv (persistierende Infektion) klassifizierten Fälle. Die Y-Achse zeigt die richtig-positive-Rate (Sensitivität), welche dem Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Fälle entspricht. Je weiter die Tangente eines möglichen Grenzwertes von der diagonalen Trennlinie entfernt liegt, desto zuverlässiger kann anhand dieses Wertes eine Unterscheidung zwischen Infektpersistenz oder Infekteradikation getroffen werden. Zu jedem vor-

kommenden SLZ-Wert wurde ein Wertepaar aus entsprechender Sensitivität und (1-Spezifität) angegeben. Mit der Formel $(Sensitivität + Spezifität) - 1$ wurde der Youden-Index für jeden vorkommenden SLZ-Wert berechnet. Mögliche Werte für den Youden-Index liegen zwischen -1 und +1. Bei einem Youden-Index < 0 kann ein diagnostischer Test jedoch nicht als sinnvoll anwendbar angesehen werden. Der SLZ-Wert mit dem höchsten korrespondierenden Youden-Index ist der am besten geeignete Grenzwert zur Unterscheidung zwischen Infektpersistenz oder -eradikation. Dieser SLZ-Wert entspricht dem am weitesten von der Diagonalen entfernten Punkt auf der ROC-Kurve. Zusätzlich wurde die Fläche unter der Kurve berechnet. Diese kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Eine große Fläche zeigt eine hohe Aussagekraft des untersuchten Parameters an. Bei einem Wert von weniger als 0,5 ist die Unterscheidung in positiv und negativ durch den untersuchten Test zufällig.

Nach Bestimmung der optimalen Grenzwerte der synovialen Leukozytenzahl wurden die Ergebnisse der zytologischen Synovia-Analysen vor Reimplantation hinsichtlich rein mikrobiologischer und rein histopathologischer Infektpersistenz ebenfalls mit Vierfelder-Tafeln als richtig bzw. falsch positiv oder negativ klassifiziert.

Es wurden die biometrischen Kenngrößen Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert berechnet. Mittels des K-Koeffizient nach Cohen

wurde die Interraterreabilität zwischen den mikrobiologischen bzw. zytologischen Synovia-Analysen bei einliegendem Zementspacer und den mikrobiologischen bzw. histologischen Untersuchungen bei Reimplantation berechnet. Die verwendeten Formeln sind in Tabelle 8 dargestellt:

Tabelle 8: Formeln zur Berechnung der biometrischen Kenngrößen

Sensitivität	$n_{\text{richtig positiv}} / (n_{\text{richtig positiv}} + n_{\text{falsch negativ}})$
Spezifität	$n_{\text{richtig negativ}} / (n_{\text{richtig negativ}} + n_{\text{falsch positiv}})$
positiver prädiktiver Wert	$n_{\text{richtig positiv}} / (n_{\text{richtig positiv}} + n_{\text{falsch positiv}})$
negativer prädiktiver Wert	$n_{\text{richtig negativ}} / (n_{\text{richtig negativ}} + n_{\text{falsch negativ}})$
K-Koeffizient	$\frac{(\text{Anteil beobachteter übereinstimmender Urteile} - \text{Anteil zufällig übereinstimmender Urteile})}{(1 - \text{Anteil zufällig übereinstimmender Urteile})}$

n: Anzahl der Fälle

Zur Untersuchung eines signifikanten Unterschiedes der Veränderungen der SLZ-Werte wurde die absolute Veränderung der Zellzahlen zwischen den Untersuchungen von Synoviapunktaten vor Explantation (bei einliegender infizierter Prothese) und vor Reimplantation (bei einliegendem PMMA-Spacer) ermittelt. Hieraus wurde eine Variable mit den Ausprägungen *Zunahme* bzw. *Abnahme* berechnet. Mit dem Exakten Test nach Fisher wurde auf signifikante Unterschiede hinsichtlich einer Zu- oder Abnahme der synovialen Zellzahl zwischen Fällen persistierender und eradizierter Infektionen geprüft. Als Nullhypothese wurde das Fehlen eines Unterschiedes der Zellzahlveränderungen zwischen Fällen mit Infektpersistenz bzw. mit Infekteradikation definiert. Auf Grund einer heterogenen Datenverfügbarkeit wurde die Infektpersistenz anhand des kombinierten Vorliegens mikrobiologischer oder histopathologischer Zeichen einer Infektpersistenz definiert. Es erfolgte keine getrennte Betrachtung zwischen mikrobiologischer und histopathologischer Infektpersistenz.

Alle Berechnungen wurden mit SPSS® Version 25 durchgeführt (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA). Grafiken und Tabellen wurden mit Microsoft® Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA), Keyote® und Numbers® (Apple Incorporated, Cupertino, Kalifornien, USA) und SPSS® Version 25 (International Business Machines Corporation, Armonk, New York, USA) erstellt.

4. Ergebnisse

4.1. Patientenkollektiv

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien blieben 94 Fälle zur Analyse. Vier Patienten waren jeweils mit zwei Fällen in unserem Patientenkollektiv vertreten. In Tabelle 9 ist das Patientenkollektiv deskriptiv dargestellt.

Tabelle 9: deskriptive Darstellung des Patientenkollektives

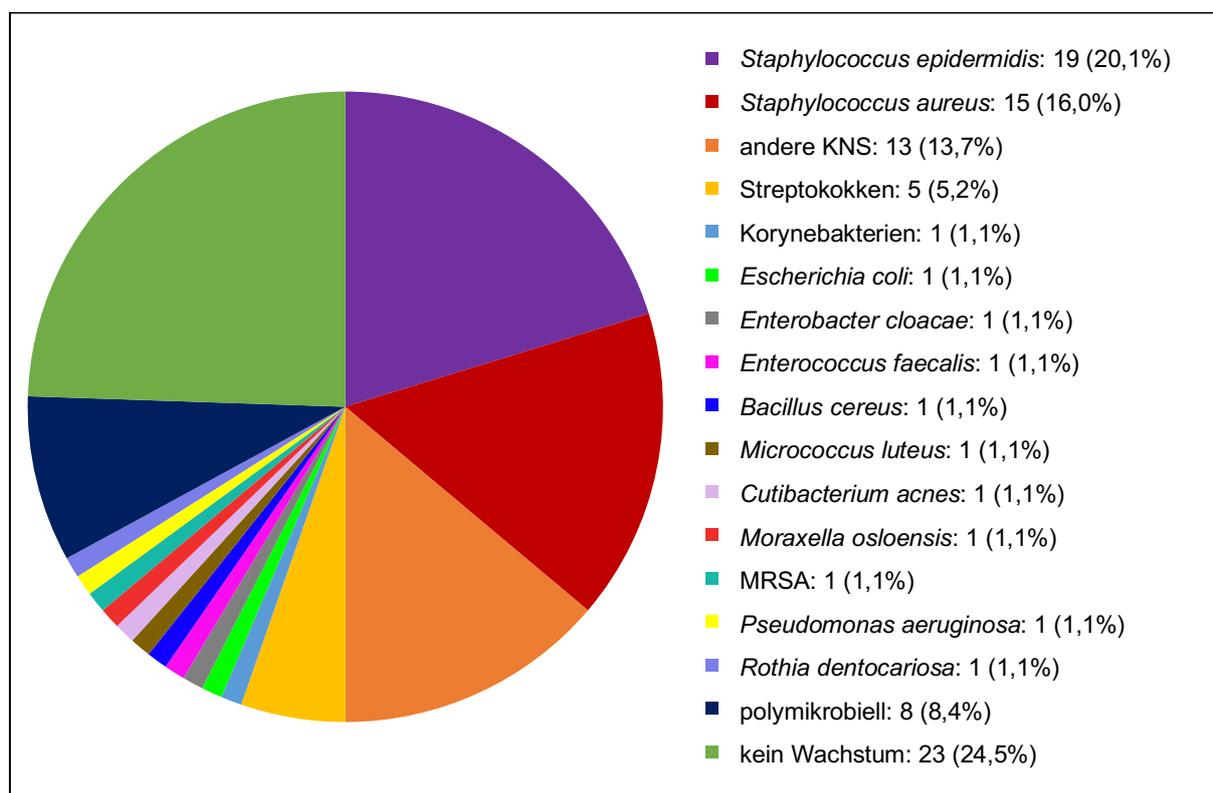
	Fälle (gesamt)	Therapieergebnis anhand mikrobiologischer und histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz		p
		Infektpersistenz	Infekteradikation	
Geschlecht	weiblich: 49 (52%) männlich: 45 (48%)	weiblich: 15 (48%) männlich: 16 (52%)	weiblich: 34 (54%) männlich: 29 (46%)	0,611
Durchschnittsalter in Jahren (Min-Max) (SD)	69,34 (46 - 91) (9,054)	70,19 (58 – 84) (7,359)	68,92 (46 – 91) (9,808)	0,484
durchschnittlicher BMI in kg/m² (Min-Max) (SD)	30,9 (20,5 - 48,0) (5,312)	32,4 (5,169)	30,2 (5,285)	0,056
Infektyp	Frühinfekt: 22 (29%) verzögerter Infekt: 31 (40%) Spätinfekt: 24 (31%)	Frühinfekt: 7 (26%) verzögerter Infekt: 8 (30%) Spätinfekt: 12 (44%)	Frühinfekt: 15 (30%) verzögerter Infekt: 23 (46%) Spätinfekt: 12 (24%)	0,164
Erstwechsel versus Revisionswechsel	Erstwechsel: 36 (38%) Revisionswechsel: 58 (62%)	Erstwechsel: 12 (39%) Revisionswechsel: 19 (61%)	Erstwechsel: 24 (38%) Revisionswechsel: 39 (62%)	0,954
artikulierender Spacer versus Arthrodesenspacer	artikulierende Spacer: 71 (76%) Arthrodesenspacer: 23 (24%)	artikulierende Spacer: 21 (68%) Arthrodesenspacer: 10 (32%)	artikulierende Spacer: 50 (79%) Arthrodesenspacer: 13 (21%)	0,218
Dauer von der Implantation bis zur Explantation in Tagen (Min-Max) (SD)	758,36 (1147,848)	925,81 (1165,979)	667,94 (1138,516)	0,164
Gesamtdauer der Antibiose in Tagen (SD)	31,98 (6,774)	32,1 (7,006)	31,92 (6,714)	0,908
Dauer des antibiotikafreien Intervalls in Tagen (SD)	17,69 (6,434)	15,71 (2,003)	18,67 (7,565)	0,133
Dauer von der Explantation bis zur diagnostischen Punktion in Tagen (SD)	50,15 (9,597)	48,77 (7,163)	50,83 (10,579)	0,572
Dauer von der Explantation bis zur Reimplantation in Tagen (SD)	73,84 (17,225)	71,55 (18,366)	74,97 (16,671)	0,223

BMI: *Body-Mass-Index*; Max: Maximum; Min: Minimum; p: p-Wert; SD: Standarddeviation

4.2. Mikrobiologische Untersuchungen

Das Keimspektrum aller 94 Fälle bei Diagnosestellung der PGI ist in Abbildung 15 dargestellt. Die Ergebnisse stammen aus Untersuchungen des Synovialpunktes vor der Explantation und aus Kulturergebnissen periprothetischen Gewebes bei der Explantation. In insgesamt 71 Fällen konnte mindestens ein Keim nachgewiesen werden. Der Nachweis unterschiedlicher Keime im präoperativen Punktat und der intraoperativen Gewebeprobe wurde als polymikrobielle Infektion gewertet.

Abbildung 15: Darstellung des durch präoperative Punktion oder intraoperative Gewebeprobe ermittelten Erregerspektrums bei der Diagnose der periprothetischen Kniegelenkinfektion



KNS: Koagulase-negative Staphylokokken; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*

Im Rahmen der Reimplantation wurden im Durchschnitt 3,1 mikrobiologische Proben (3-4 Proben) gewonnen.

4.2.1. Vergleich der Synovialkultur vor Reimplantation mit mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

In 92,9% der Fälle (n = 66) mit Keimnachweis bei der Diagnosestellung konnte bei der Reimplantation kein Keim mehr nachgewiesen werden. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Synovialkultur vor Reimplantation im Vergleich zu den Gewebekulturen zum Zeitpunkt der Reimplantation.

Tabelle 10: Ergebnisse der Synovialkulturen vor Reimplantation im Vergleich zu den mikrobiologischen Befunden bei Reimplantation

Ergebnis der Synovialkultur vor Reimplantation	Kulturergebnis aus periprothetischem Gewebe bei Reimplantation	Infektpersistenz	Bewertung der Synovialkultur	n
Übereinstimmung mit Gewebekultur bei Reimplantation	identischer Keimnachweis in mindestens 2 Proben	ja	richtig positiv	0
steril	SE (2 von 4 Proben)	ja	falsch negativ	1
steril	SE und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 von 3 Proben)	ja	falsch negativ	1
<i>Staphylococcus hominis</i>	steril	nein	falsch positiv	1
steril	SE (1 von 3 Proben)	nein	richtig negativ	3
steril	steril	nein	richtig negativ	88

SE: *Staphylococcus epidermidis*; n: Anzahl

Die Sensitivität, die Spezifität, der positive bzw. der negative prädiktive Wert der Synovialkultur in Bezug auf mikrobiologische Ergebnisse zum Zeitpunkt der Reimplantation lagen bei 0%, 98,9%, 0% bzw. 97,8%. Der K-Koeffizient nach Cohen lag bei -0,14. Es bestand keine Übereinstimmung zwischen beiden Tests.

4.2.2. Vergleich der Synovialkultur vor Reimplantation mit histopathologischen Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

In 62 Fällen war bei der Reimplantation eine histopathologische Untersuchung periprothetischen Gewebes erfolgt. Neunundzwanzig Fälle (46,8%) zeigten histopathologische Zeichen einer Infektpersistenz. Hierunter zeigte ein Fall auch ein Keimwachstum in der Synovialkultur. Tabelle 11 auf Seite 35 zeigt die Ergebnisse der Synovialkultur vor Reimplantation im Vergleich zu den histopathologischen Befunden bei Reimplantation.

Tabelle 11: Ergebnisse der Synovialkulturen vor Reimplantation im Vergleich zu histopathologischen Befunden bei Reimplantation

Ergebnis der Synovialkultur vor Reimplantation	Histopathologische Befunde aus periprothetischem Gewebe bei geplanter Reimplantation	Infektpersistenz	Bewertung der Synovialkultur	n
<i>Staphylococcus hominis</i>	Akute Entzündung oder Nachweis einer Membran vom Typ II oder Typ III	ja	richtig positiv	1
steril	Akute Entzündung oder Nachweis einer Membran vom Typ II oder Typ III	ja	falsch negativ	28
positive Kultur	keine histopathologischen Persistenzkriterien	nein	falsch positiv	0
steril	keine histopathologischen Persistenzkriterien	nein	richtig negativ	33

n: Anzahl

Unter allen 29 Fällen mit histopathologischer Infektpersistenz zeigten zwei Fälle (6,9%) ein Wachstum von SE in 1 von 3 Gewebeproben bei der Reimplantation.

Die Sensitivität, die Spezifität, der positive prädiktive bzw. der negative prädiktive Wert der Synovialkultur in Bezug auf histopathologische Befunde bei der Reimplantation lagen bei 3,4%, 100%, 100% bzw. 54,1%. Der K-Koeffizient nach Cohen lag bei 0,037. Auch hier bestand keine Übereinstimmung zwischen beiden untersuchten Tests

4.3. Zytologische Untersuchungen

4.3.1. Grenzwert der synovialen Zellzahl bezüglich mikrobiologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

Im untersuchten Kollektiv wurde im Rahmen der DP in insgesamt 39 Fällen eine Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl durchgeführt. Im Durchschnitt lag die synoviale Leukozytenzahl vor Reimplantation bei 2278 Zellen/ μ l (50 Zellen/ μ l bis 14000 Zellen/ μ l). Tabelle 12 auf Seite 36 zeigt die Ergebnisse der zytologischen Synovialanalysen vor Reimplantation im Vergleich zu den mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen bei Reimplantation.

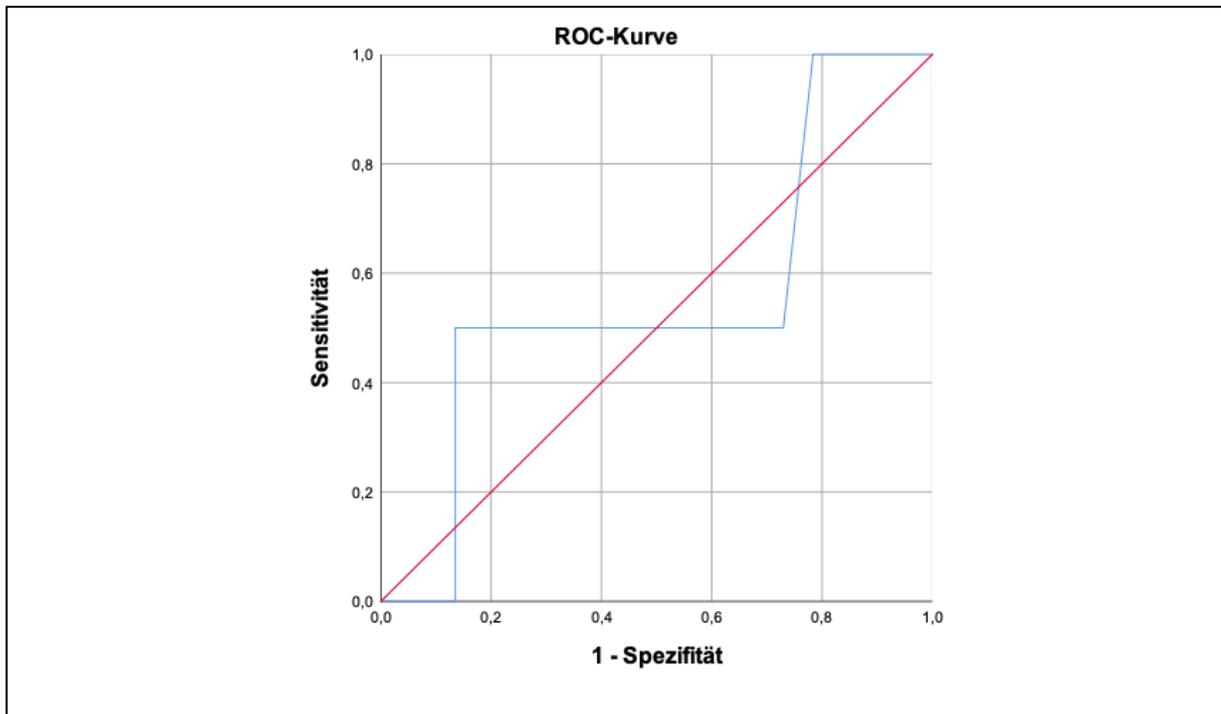
Tabelle 12: Vergleich der zytologischen Synovia-Analysen vor Reimplantation mit mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

n	Neutrophile Granulozyten/ μ l Synoviapunktat vor Reimplantation	Durchschnittliche Anzahl neutrophiler Granulozyten/ μ l Synoviapunktat vor Reimplantation (Min – Max)	Ergebnis der Gewebekulturen bei Reimplantation
1	4800	nicht anwendbar	SE (2 von 4 Proben)
1	600	nicht anwendbar	SE und <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1 von 3 Proben)
1	500	nicht anwendbar	SE (1 von 3 Proben)
36	nicht anwendbar	2304 (50 – 14000)	kein Keimnachweis

Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl; SE: *Staphylococcus epidermidis*

Auf das Kulturergebnis bei Reimplantation beziehend lag der optimale Grenzwert mit einem Youden-Index von 0,365 bei 4450 Zellen/ μ l. Der ermittelte Grenzwert zeigte eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 86,5% (Tabelle 13 auf Seite 37). Die Fläche unter der Kurve lag bei 0,554 (Abbildung 16).

Abbildung 16: ROC-Kurve zur Ermittlung des optimalen Grenzwertes der synovialen Zellzahl hinsichtlich mikrobiologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation



ROC: Receiver-Operating-Characteristics (eigene Darstellung)

Tabelle 13: Grenzwertermittlung der synovialen Leukozytenzahl anhand mikrobiologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

SLZ (x/µl)	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
50	1,000	1,000	0,000	0,000
75	1,000	0,973	0,027	0,027
150	1,000	0,946	0,054	0,054
225	1,000	0,919	0,081	0,081
275	1,000	0,892	0,108	0,108
350	1,000	0,811	0,189	0,189
450	1,000	0,784	0,216	0,216
550	0,500	0,730	0,270	-0,230
650	0,500	0,676	0,324	-0,176
750	0,500	0,595	0,405	-0,095
900	0,500	0,514	0,486	-0,014
1050	0,500	0,486	0,514	0,014
1200	0,500	0,432	0,568	0,068
1350	0,500	0,405	0,595	0,095
1500	0,500	0,378	0,622	0,122
1650	0,500	0,324	0,676	0,176
1900	0,500	0,297	0,703	0,203
2350	0,500	0,270	0,730	0,230
2700	0,500	0,243	0,757	0,257
2850	0,500	0,216	0,784	0,284
3250	0,500	0,189	0,811	0,311
3850	0,500	0,162	0,838	0,338
4450	0,500	0,135	0,865	0,365
5050	0,000	0,135	0,865	-0,135
5525	0,000	0,108	0,892	-0,108
6825	0,000	0,081	0,919	-0,081
10500	0,000	0,054	0,946	-0,054
13550	0,000	0,027	0,973	-0,027
14000	0,000	0,000	1,000	0,000

SLZ: synoviale Zellzahl (der ermittelte optimale Grenzwert wurde grau hinterlegt)

Unter der Anwendung des optimalen Grenzwertes von 4450 neutrophilen Granulozyten/µl Gelenkpunktat ergab sich die in Tabelle 14 auf Seite 38 dargestellte Bewertung der zytologischen Synovia-Analysen im Vergleich zu den Ergebnissen der Gewebekulturen bei Reimplantation.

Tabelle 14: Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation im Vergleich zu den Gewebekulturen bei Reimplantation

SLZ/ μ l Synoviapunktat vor Reimplantation	Mikrobiologische Befunde bei Reimplantation	Bewertung der zytologischen Synovia-Analyse	n
> 4450	Infektpersistenz	richtig positiv	1
< 4450	Infektpersistenz	falsch negativ	1
> 4450	Infekteradikation	falsch positiv	5
< 4450	Infekteradikation	richtig negativ	32

n: Anzahl; SLZ: synoviale Leukozytenzahl

Der positive und negative prädiktive Wert lagen für den optimalen Grenzwert von 4450 Leukozyten/ μ l in Bezug auf mikrobiologische Kriterien der Infektpersistenz bei 16,7% und 97%. Der K-Koeffizient nach Cohen lag bei 0,187.

4.3.2. Grenzwert der synovialen Zellzahl bezüglich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

In Tabelle 15 sind die Mittelwerte der synovialen Zellzahl zwischen Fällen mit histopathologischer Infektpersistenz bzw. ohne histopathologische Infektpersistenz bei Reimplantation dargestellt.

Tabelle 15: Mittelwerte der synovialen Zellzahl bei histopathologischer Infektpersistenz und Infekteradikation

n	Histopathologische Befunde bei Reimplantation	Durchschnittliche Anzahl neutrophiler Granulozyten/ μ l Synoviapunktat vor Reimplantation (Min – Max)
14	Infektpersistenz	3564 (250 – 14000)
14	Infekteradikation	1686 (100 – 7900)

Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl

Bezogen auf histopathologische Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation zeigten im untersuchten Kollektiv zwei SLZ-Werte den höchsten ermittelten Wert des Youden-Index von 0,286. Die Fläche unter der Kurve lag bei 0,612. Ein Grenzwert von 450 Zellen/ μ l bzw. von 3250 Zellen/ μ l zeigten eine Sensitivität und Spezifität von 92,9% und 35,7% bzw. eine Sensitivität von 35,7% und Spezifität von 92,9% (Tabelle 16 auf Seite 39).

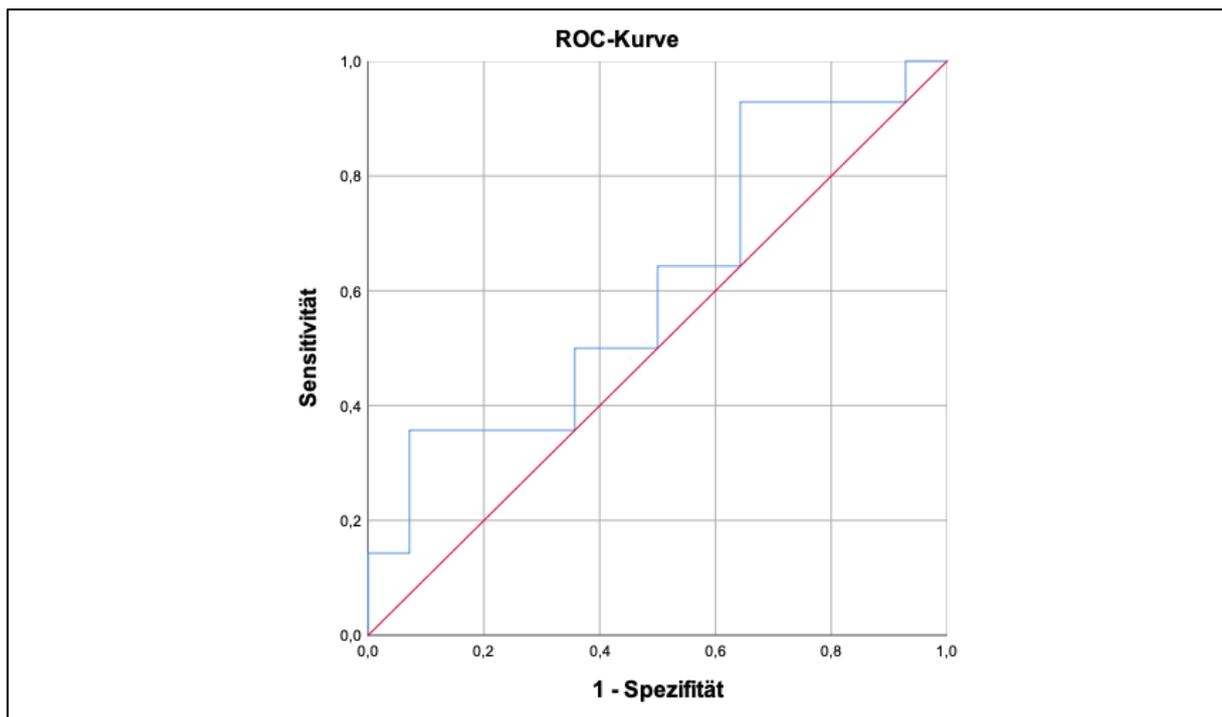
Tabelle 16: Grenzwertermittlung der synovialen Leukozytenzahl anhand histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation

SLZ (x/ μ l)	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index
99	1,000	1,000	0,000	0,000
175	1,000	0,929	0,071	0,071
275	0,929	0,929	0,071	0,000
350	0,929	0,714	0,286	0,215
450	0,929	0,643	0,357	0,286
550	0,857	0,643	0,357	0,214
650	0,786	0,643	0,357	0,143
750	0,643	0,643	0,357	0,000
950	0,643	0,500	0,500	0,143
1200	0,500	0,500	0,500	0,000
1350	0,500	0,429	0,571	0,071
1500	0,500	0,357	0,643	0,143
1650	0,357	0,357	0,643	0,000
2150	0,357	0,286	0,714	0,071
2700	0,357	0,214	0,786	0,143
2850	0,357	0,143	0,857	0,214
3250	0,357	0,071	0,929	0,286
4450	0,286	0,071	0,929	0,215
5525	0,214	0,071	0,929	0,143
6825	0,143	0,071	0,929	0,072
10500	0,143	0,000	1,000	0,143
13550	0,071	0,000	1,000	0,071
14000	0,000	0,000	1,000	0,000

SLZ: synoviale Zellzahl (die ermittelten Grenzwerte wurden grau hinterlegt)

Abbildung 17 auf Seite 40 zeigt die ROC-Kurve der Grenzwertermittlung bezüglich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation.

Abbildung 17: ROC-Kurve zur Ermittlung des optimalen Grenzwertes der synovialen Zellzahl hinsichtlich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation



ROC: Receiver-Operating-Characteristics
(eigene Darstellung)

In den Tabellen 17 bzw. 18 auf Seite 41 sind die Bewertungen der zytologischen Untersuchungsergebnisse bezüglich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation jeweils für die beiden ermittelten Grenzwerte angegeben.

Tabelle 17: Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation im Vergleich zu histopathologischen Befunden bei Reimplantation bei einem Grenzwert von 450 Zellen pro Mikroliter

SLZ/ μ l Synoviapunktat vor Reimplantation	Histopathologische Befunde bei Reimplantation	Bewertung der zytologischen Synovia-Analyse	n
≥ 450	Infektpersistenz	richtig positiv	13
< 450	Infektpersistenz	falsch negativ	1
≥ 450	Infekteradikation	falsch positiv	9
< 450	Infekteradikation	richtig negativ	5

n: Anzahl; SLZ: synoviale Leukozytenzahl

Für den optimalen Grenzwert von 3250 neutrophilen Granulozyten/ μ l Synoviapunktat ergab sich die in Tabelle 17 dargestellte Bewertung der Untersuchungsergebnisse bezüglich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation.

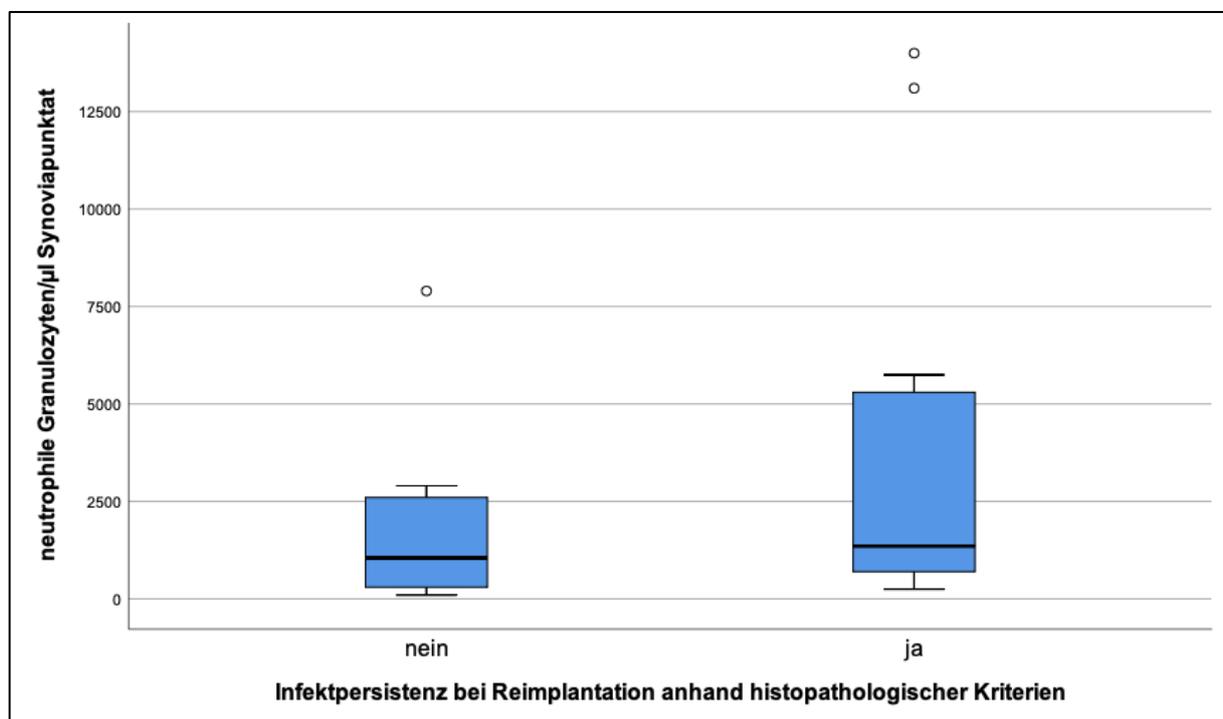
Tabelle 18: Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation im Vergleich zu histopathologischen Befunden bei Reimplantation bei einem Grenzwert von 3250 Zellen pro Mikroliter

SLZ/ μ l Synoviapunktat vor Reimplantation	Histopathologische Befunde bei Reimplantation	Bewertung der zytologischen Synovia-Analyse	n
≥ 3250	Infektpersistenz	richtig positiv	5
< 3250	Infektpersistenz	falsch negativ	9
≥ 3250	Infekteradikation	falsch positiv	1
< 3250	Infekteradikation	richtig negativ	13

n: Anzahl; SLZ: synoviale Leukozytenzahl

In Abbildung 18 sind die Ergebnisse der zytologischen Analysen unter dem Aspekt der histopathologischen Infektpersistenz bzw. -eradikation vergleichend als Box-Plots dargestellt.

Abbildung 18: Box-Plot-Darstellung der synovialen Zellzahl zwischen Fällen mit histopathologischer Infektpersistenz und Infekteradikation bei Reimplantation



Für den Grenzwert von 450 neutrophilen Granulozyten/ μ l lagen der positive und negative prädiktive Wert bei 59,1% und 83,3%. Der Grenzwert von 3250 neutrophilen Granulozyten/ μ l zeigte einen positiven und negativen prädiktiven Wert von 83,3% und 59,1%. Beide ermittelten Grenzwerte zeigten einen K-Koeffizient nach Cohen von 0,286. Es bestand demnach eine schwache Übereinstimmung.

4.3.3. Trend der Zellzahlveränderung in Gelenkpunktaten zwischen Explantation und Reimplantation

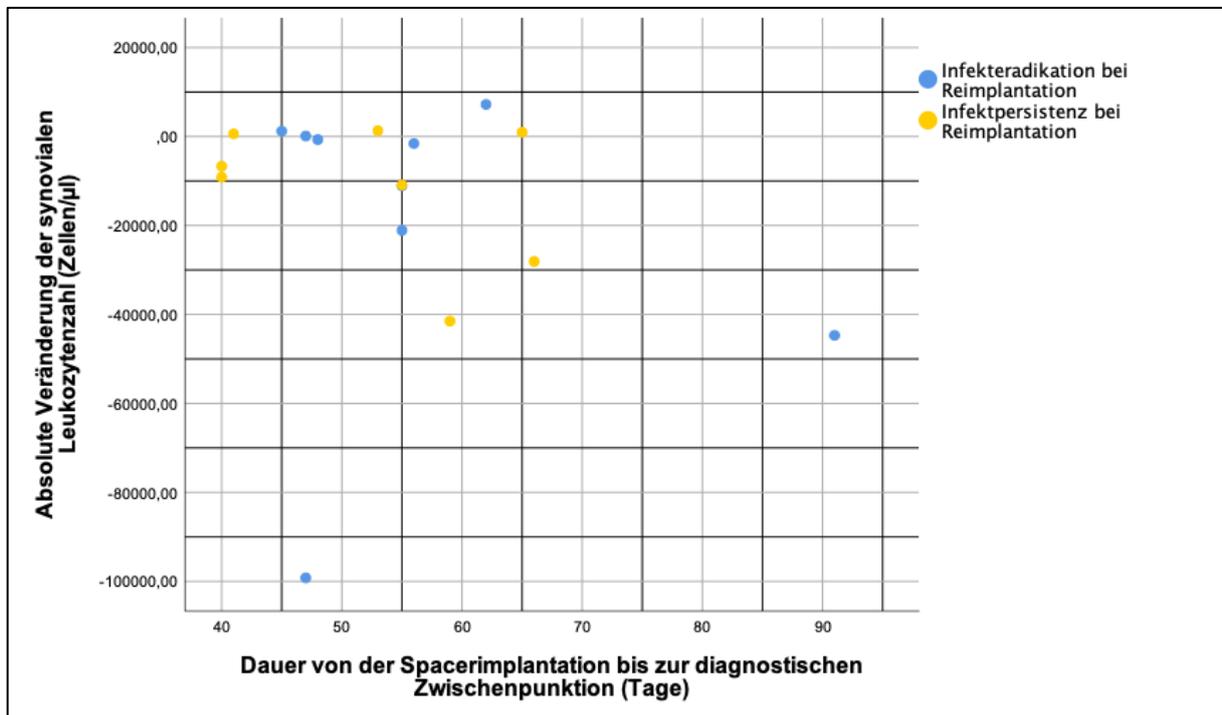
In 17 Fällen konnten die Ergebnisse der zytologischen Synovia-Analyse vor der Explantation und vor der Reimplantation zur Untersuchung herangezogen werden. Tabelle 19 zeigt die Veränderungen der SLZ zwischen Punktionen vor Explantation und der diagnostischen Punktion.

Tabelle 19: Veränderung der synovialen Zellzahl zwischen Explantation und diagnostischer Punktion

Fall	Tage zwischen Explantation und diagnostischer Punktion	Veränderung der SLZ	Therapieergebnis
1	40	- 9150	Infektpersistenz
2	40	- 6700	Infektpersistenz
3	41	+ 600	Infektpersistenz
4	45	+ 1200	Infekteradikation
5	47	- 99200	Infekteradikation
6	47	+ 100	Infekteradikation
7	48	- 700	Infekteradikation
8	53	+ 1300	Infektpersistenz
9	55	- 22000	Infekteradikation
10	55	- 11100	Infekteradikation
11	55	- 10900	Infektpersistenz
12	56	- 1600	Infekteradikation
13	59	- 41500	Infektpersistenz
14	62	+ 7200	Infekteradikation
15	65	+ 950	Infektpersistenz
16	66	- 28100	Infektpersistenz
17	91	- 44700	Infekteradikation

In Abbildung 19 ist die Streuung der Zellzahlveränderungen in Relation zur Dauer zwischen Explantation bzw. Spacerimplantation und diagnostischer Punktion vor Reimplantation dargestellt.

Abbildung 19: Streudiagramm der Differenzen der synovialen Zellzahl zwischen Gelenkpunktionen vor Explantation und vor Reimplantation in Relation zur Zeit seit der Explantation



Der Exakte Test nach Fisher zeigte einen p-Wert von $> 0,9$. Es bestand daher kein signifikanter Unterschied zwischen dem Trend der Zellzahlveränderungen bei Fällen mit Infektpersistenz oder Fällen mit Infekteradikation. Der Korrelationskoeffizient Tau (nach Kendall) zeigte keine signifikante Korrelation zwischen der Veränderung der synovialen Zellzahl und der Zeitspanne zwischen Spacerimplantation und Punktion (Korrelationskoeffizient: 0,040; p-Wert: 0,847)

5. Diskussion

Mikrobiologische und zytologische Untersuchungen von Synovialpunktat sind fester Bestandteil der Diagnostik Verdacht auf eine PGI [100, 111, 114, 117, 118]. Diese Tests werden häufig auch zum Ausschluss einer Infektpersistenz im Rahmen des zweizeitigen Prothesenwechsels eingesetzt [25, 98]. Ihr Nutzen in dieser speziellen Situation wird jedoch zunehmend in Frage gestellt [28, 66, 86, 90, 100, 104, 121, 160]. In der vorliegenden Arbeit wurde daher der Nutzen mikrobiologischer und zytologischer Synovia-Analysen zum Ausschluss einer Infektpersistenz bei einliegendem Zementspacer an einem Kollektiv von 94 Fällen periprothetischer Kniegelenkinfektionen untersucht.

5.1. Diskussion der Methodik

5.1.1. Infektdefinition und Patientenkollektiv

Der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv die im Jahr 2012 veröffentlichte, evidenz- und meinungsbasierte Infektdefinition der IDSA zugrunde gelegt (siehe Kapitel 1.1.) [111]. Die hier einfließenden Diagnosekriterien finden sich teilweise auch in anderen Infektdefinitionen wieder [114, 116, 117]. Auch wenn die meisten dieser Definitionen ähnliche oder sogar gleiche Kriterien nutzen, werden diese aber in vielen Studien zum Thema der PGI uneinheitlich angewendet bzw. gewichtet [18, 24, 39, 65, 66, 118, 135, 156]. In ihren Studien benutzten Preininger *et al.* [121] bzw. Mühlhofer *et al.* [100] die im Jahr 2011 veröffentlichten Kriterien der MSIS [118]. Im Rahmen des *International Consensus Meeting On Periprosthetic Joint Infection* im Jahr 2013 wurden diese Kriterien adaptiert [114]. Hoell *et al.* [66] benutzten diese adaptierten Kriterien in Ihrer Untersuchung periprothetischer Hüft- und Kniegelenkinfektionen. Wie die IDSA-Definition nutzt auch die MSIS-Definition das klinische Zeichen „Eiter im betroffenen Gelenk“. Ghanem *et al.* [60] und Balato *et al.* [13] bedienten sich mehrerer Kriterien verschiedener Definitionen. Boelch *et al.* [28] definierten die PGI in ihrer Untersuchung von Synovialpunktat bei einliegendem Hüftgelenkspacern ebenfalls anhand der IDSA-

Definition. Alle genannten Definitionen unterscheiden nicht zwischen einer bislang komplikationslosen Prothesenversorgung und bereits revidierten Prothesen. Im Rahmen des *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* im Jahr 2018 wurde die Frage, inwiefern die Infektdefinition der MSIS auf bereits revidierte Gelenkprothesen anwendbar sei, als zukünftig zu klärende Thematik in den Raum gestellt [2, 48]. Ein Grund für die große Anzahl und Variabilität der Definitionen liegt in der stetigen Weiterentwicklung der Diagnostik begründet [69, 128]. So haben vor allem laborchemische Untersuchungen im Laufe der Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen [128]. Daneben ist der klinische Befund auch heute noch eine wichtige Säule der Diagnostik. Die variable klinische Präsentation macht es jedoch schwierig, eindeutige, klinische Kriterien einer PGI festzulegen [128]. Da bis heute kein allgemein anerkannter Benchmark existiert, an dem neu entwickelte Definitionen validiert werden könnten, haben möglicherweise auch das eigene Fachgebiet und persönliche Erfahrungen der beteiligten Personen einen Einfluss auf die empfohlenen diagnostischen Kriterien [128]. Zudem ist die Diagnostik einer PGI auch abhängig von den in der jeweiligen Klinik zur Verfügung stehenden Labortechniken bzw. den finanziellen Ressourcen, so dass manche Parameter nicht in allen Kliniken bestimmt werden können und bestimmte Definitionen daher nicht angewendet werden können [69]. Letztlich unterscheiden sich die gebräuchlichen Definitionen im Hinblick auf die verwendeten Parameter und deren Gewichtung [111, 114, 118, 128, 134].

Viele Studien zum Thema der PGI untersuchten Kollektive, in denen mehrere Gelenke repräsentiert waren. Eine getrennte Betrachtung der Gelenke ist z.B. auf Grund unterschiedlicher Größe, Vaskularisation oder der anatomischen Lokalisation jedoch sinnvoll [64, 115]. Beispielsweise werden periprothetische Schultergelenksinfektionen am häufigsten durch *Cutibacterium acnes* verursacht, während KNS als häufigste Erreger einer PGI im Allgemeinen gelten [39, 43, 84, 145, 156]. Da KNS auf Kulturmedien deutlich schneller wachsen als Cutibakterien, können Erstere nach einer deutlich kürzeren Bebrütungszeit von einer Woche bereits nachweisbar sein. Cutibakterien hingegen können mitunter erst nach knapp zweiwöchiger Bebrütung kulturell nachgewiesen werden [130]. Zudem wird es nicht empfohlen, bei der Untersuchung unterschiedlicher Gelenke dieselben Grenzwerte, z.B. für die SLZ, anzulegen [111]. Um den o.g. möglichen Einflussfaktoren gerecht werden zu werden, wurde in der vorliegenden Arbeit daher ein Kollektiv von 94 Fällen (90 Patienten) ausschließlich periprothetischer Kniegelenkinfektionen retrospektiv untersucht. Trotz der drastischen Fallzahlreduzierung

durch unsere Ausschlusskriterien (siehe Abbildung 4) bildet die vorliegende Arbeit eines der größten Kollektive zur Untersuchung der Gelenkpunktion bei einliegendem antibiotikahaltigem Kniegelenkspacer ab [90, 96, 121]. Ein Fallausschluss aufgrund einer onkologischen Indikation zur primären Implantation war gerechtfertigt, da bei diesen Patienten ein erhöhtes Infektionsrisiko bekannt ist [29, 36]. Durch den Einschluss von Patienten mit positiver Malignom-Anamnese hätte dieses erhöhte Infektionsrisiko als Störfaktor zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können. Der Ausschluss wegen eines antibiotikafreien Intervalls von weniger als 14 Tagen war gemäß den Empfehlungen der IDSA und der MSIS ebenso gerechtfertigt [111, 118]. Die Ergebnisse von Boelch *et al.* [28] unterstützen dieses Vorgehen: in einer Subgruppenanalyse zeigten diejenigen Fälle mit Infektpersistenz zum Zeitpunkt der Reimplantation und einem antibiotikafreien Intervall von nur sieben bis 10 Tagen vor der diagnostischen Punktion alle ein falsch negatives Kulturergebnis an ($n = 4$). Auch der Ausschluss auf Grund der Auswertung von weniger als drei mikrobiologischen Proben bei der Reimplantation war gerechtfertigt. Bei einer geringen Probenanzahl besteht die Gefahr, auf Grund der oft niedrigen Anzahl an Bakterien im Punktat ein falsch negatives Kulturergebnis zu erhalten, es besteht also eine niedrige Sensitivität. Andererseits besteht das Risiko einer Verunreinigung durch die physiologische Hautflora, woraus auf Grund falsch positiver Ergebnisse eine niedrige Spezifität resultieren kann. [39, 144].

5.1.2. Operatives Vorgehen beim zweizeitigen Prothesenwechsel

Der zweizeitige Prothesenwechsel ist das in Deutschland am häufigsten durchgeführte Verfahren zur Therapie einer PGI [68]. Die Indikation für diesen Eingriff wurde in Abschnitt 1.6.1. beschrieben und wird auch von anderen Autoren in dieser Form angewandt [7, 111, 156]. Der Verzicht auf eine perioperative Antibiotikaprophylaxe bis zur Asservierung mikrobiologischer Proben soll einer Störung des Keimnachweises vorbeugen [67, 113, 144]. Im König-Ludwig-Haus wird 30 Minuten vor dem Hautschnitt ein Antibiotikaprophylaxe appliziert. Die Ergebnisse einer Multicenter-Studie zeigten hierzu passend keine signifikante Häufung falsch negativer Kulturen intraoperativ genommener Proben trotz präoperativer Antibiotikaapplikation [115]. Es muss jedoch bedacht werden, dass nur solche Fälle eingeschlossen wurden, bei denen schon im Vorfeld im Gelenkpunktat ein Keim nachgewiesen werden konnte. Zur weiteren Verbesserung der Erregerdiagnostik wurden in der vorliegenden Arbeit intraoperativ mindes-

tens drei Gewebeproben zur mikrobiologischen Diagnostik entnommen. Dieses Vorgehen findet sich auch in anderen Studien [20, 111, 118, 144, 154]. Corvec *et al.* [39] empfehlen, die Probenzahl insbesondere bei dringendem präoperativen Verdacht auf eine PGI, aber unauffälligem intraoperativen Aspekt zu steigern. Eine Steigerung der Probenanzahl auf mehr als 5 bis 6 Proben wird jedoch nicht empfohlen [114, 118]. In diesem Zusammenhang beschrieben Atkins *et al.* [12] den sogenannten *sampling-bias*. Gemeint ist damit das Phänomen, dass bei intraoperativ unauffälligem Aspekt möglicherweise weniger Gewebeproben bzw. bei hochgradigem Verdacht mehr Gewebeproben entnommen werden, wodurch es sowohl bei mikrobiologischen als auch bei histopathologischen Untersuchungen zu Qualitätsunterschieden beim Nachweis einer PGI kommen kann. Im Rahmen der Spacerimplantation bestehen zwischen Kliniken Unterschiede bezüglich des verwendeten Antibiotikazusatzes [7, 28, 66, 149]. Standardmäßig ist den im König-Ludwig-Haus implantierten Spacern ein Gemisch aus Gentamicin (2,1%) und 2g Vancomycin/40mg Zement enthalten. Eine antibiogramm-gerechte Änderung der Zusammensetzung erfolgt gegebenenfalls entsprechend eines im Vorfeld nachgewiesenen Keimes. Die Aminoglykoside Gentamicin und Tobramycin wirken bakterizid gegen gram-negative Keime. Vancomycin wirkt ausschließlich gegen gram-positive Bakterien bakterizid und bakterio-statisch. Clindamycin wirkt zusätzlich bakterio-statisch gegen *Cutibacterium acnes*. Alle zugemischten Antibiotika müssen in Pulverform vorliegen. Sie müssen zudem wasserlöslich, hitze- und sterilisationsstabil sein und müssen auch nach der exotherm ablaufenden PMMA-Polymerisation noch antimikrobiell wirksam sein [155]. Eine große Oberfläche des PMMA führt zu höheren lokalen Antibiotikakonzentrationen [155]. Akgün *et al.* [7] versetzten die Spacer bei Nachweis gram-positiver Keime mit einem Gemisch aus insgesamt 4g eines Aminoglykosides und eines Glykopeptides/40mg PMMA (es wurde keine genaue Angabe zur verwendeten Substanz gemacht). Vielgut *et al.* [149] verwendeten entsprechend der Sensibilität Vancomycin, Piperacillin/Tazobactam und Cefuroxim in unterschiedlichen Zusammensetzungen. Beide Studien definierten das Auftreten eines Therapieversagens anhand unterschiedlicher Kriterien, sodass der Einfluss der verwendeten Antibiotika auf das Therapieergebnis nicht eindeutig vergleichbar ist. Zudem ist der Zeitpunkt der Reimplantation, und somit auch die Dauer der lokalen Antibiotikaabgabe aus dem Spacer, ein relevanter Faktor, welcher den Therapieerfolg beeinflusst. Ein optimaler Zeitpunkt für die Reimplantation einer Prothese konnte bislang jedoch nicht identifiziert werden [149]. In dem hier beschriebenen Kollektiv vergingen von der Explantation bis

zur Reimplantation im Durchschnitt zehn Wochen. Vielgut *et al.* [149] beschrieben die höchste Erfolgsrate des zweizeitigen Prothesenwechsel bei einer Dauer des prothesenfreien Intervalls von 4 bis 11 Wochen, das schlechteste Outcome wurde bei einer Dauer von weniger als vier Wochen beschrieben. Im hier beschriebenen Kollektiv bestand hinsichtlich der Dauer bis zur Reimplantation kein signifikanter Unterschied zwischen erfolgreich eradizierten oder infektpersistenten Fällen (74,97 Tage versus 71,55 Tage; p-Wert: 0,223). Fu *et al.* [55] empfehlen ein längeres prothesenfreies Intervall von 12 bis 16 Wochen. Andererseits zeigten die Autoren, dass auch ein prothesenfreies Intervall von weniger als sechs Wochen das Risiko für ein Therapieversagen nicht erhöht [55]. In diese Studie wurden allerdings nur Patienten mit positiven Kulturergebnissen vor oder während der Explantation eingeschlossen, während Vielgut *et al.* auch Patienten mit sterilen Kulturen bei Explantation einschlossen. Hier nicht detektierte und möglicherweise daher antibiotisch unzureichend abgedeckte Keime könnten die Ursache für das schlechtere Outcome sein. Dieser Unterschied bedarf nach den Angaben von Fu *et al.* weiterer Untersuchungen [55]. Nach den Empfehlungen des *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* aus dem Jahr 2018 ist kein serologischer bzw. synovialer Parameter geeignet, verlässlich den optimalen Zeitpunkt der Reimplantation anzuzeigen [1]. Als dauerhafte Lösung sind PMMA-haltige Spacer jedoch nicht geeignet, da es bei Dauerbeanspruchung zur Abnutzung, Spacerbrüchen und Krepitationen kommen kann [76]. Antibiotikahaltige PMMA-Spacer können über einen langen Zeitraum Antibiotika abgeben, sodass sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nach mehreren Wochen noch Antibiotikakonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration der entsprechenden Erreger gefunden werden können [10, 27]. Anagnostakos *et al.* [9] zeigten, dass nach überdurchschnittlich langer Standzeit von Gentamicin-haltigen PMMA-Spacern (bis zu 94 Tage) vermehrt Gentamicin-resistente Stämme nachgewiesen werden konnten. Ein Herausögern der Reimplantation scheint demnach nicht sinnvoll, eine maximale Standzeit für PMMA-Spacer ist bislang jedoch nicht definiert worden.

Soweit möglich ist beim operativen Vorgehen ein einheitliches Schema sinnvoll. Dieses muss jedoch stets die individuelle Situation der Patienten berücksichtigen und gegebenenfalls angepasst werden.

5.1.3. Gelenkpunktion vor dem Wiedereinbau

Die Kniegelenkpunktion im prothesenfreien Intervall folgt in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus einem standardisierten Schema. Durch diese Routine steigen die Patientensicherheit und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist gewährleistet. Dem zu Beginn dieser Untersuchung herrschenden Konsens folgend wurde vor allen Probenentnahmen zum Zwecke mikrobiologischer Diagnostik ein antibiotikafreies Intervall von mindestens 14 Tagen eingehalten, um eine Beeinträchtigung des Keimnachweises zu vermeiden [15, 19, 144]. Lonner *et al.* [90] zeigten im Jahr 2001, dass die durchschnittliche Dauer des antibiotikafreien Intervalls vor der Anlage von Synovialkulturen, welche letztlich ein falsch negatives Ergebnis anzeigten, weniger als die Hälfte der durchschnittlichen Dauer anderer Synovialkulturen betrug. Dies unterstreicht die Beeinflussung von mikrobiologischen Untersuchungen durch vorherige antibiotische Therapien. Die Empfehlung zum antibiotikafreien Intervall wird wegen des erhöhten Risikos eines erneuten Aufkommens der Infektion bzw. der Gefahr einer Resistenzentwicklung jedoch zunehmend in kritisch gesehen [14, 19, 28, 100, 113, 146]. Bejon *et al.* [19] konnten zeigen, dass ein antibiotikafreies Intervall von zwei Wochen vor der Reimplantation keinen signifikant positiven Einfluss auf das Outcome hatte. Aufgrund der lokal bakteriziden Wirkung von Lokalanästhetika wird auf eine Lokalanästhesie der Gelenkkapsel verzichtet, um falsch negative Kulturergebnisse der Synovialkultur zu verhindern [91]. Eine Anspülung des Gelenkes bei geringer Punktmenge würde die mikrobiologische und die zytologische Analyse behindern. Newman *et al.* [104] zeigten, dass die Sensitivität des Keimnachweises aus Synovialpunktat durch Anspülung mit steriler Kochsalzlösung um bis zu 13% abfällt. Durch einen Verdünnungseffekt sinkt auch die synoviale Leukozytenzahl, woraus falsch niedrige Ergebnisse resultieren [104]. Daher wird im Falle der *Punctio sicca* eines nativen oder endoprothetisch versorgten Gelenkes bzw. bei einliegendem PMMA-Spacer in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus auf eine Anspülung verzichtet. Dieses Procedere wurde auch in der Mehrzahl der hier untersuchten Studien verfolgt. Lediglich Preininger *et al.* [121] spülten das Gelenk in ihren Untersuchungen bei geringer Punktmenge mit Kochsalzlösung an. Das Vorgehen bei der Gelenkpunktion ist in anderen Studien jedoch nicht detailliert beschrieben. Durch ein einheitliches Vorgehen könnte die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse verbessert werden.

Eine Alternative zur einfachen Gelenkpunktion stellt die arthroskopische Probenentnahme dar. Dieses Verfahren zeigte in der primären Diagnostik einer PGI gute Ergebnisse [49]. Durch die Kombination von mikrobiologischen und histopathologischen Untersuchungen von arthroskopisch entnommenen Gewebeproben konnten Fink *et al.* [49] eine Sensitivität bzw. Spezifität von 100% bzw. 98,1% erzielen. Die arthroskopische Probenentnahme kann beispielsweise bei negativen Punktionsergebnissen und weiterhin bestehendem Infektverdacht zum Einsatz kommen [63]. Nachteilig sind hier jedoch der Aufwand eines notwendigen Narkoseverfahrens, ein zusätzliches Operationsrisiko und die Notwendigkeit der postoperativen Überwachung. Bislang existiert keine Studie, die den Nutzen arthroskopisch gewonnener Proben zum Ausschluss einer Infektpersistenz bei einliegendem Spacer untersucht.

5.1.4. Mikrobiologische und zytologische Analyse

Die Erregerdiagnostik aus orthopädischen Untersuchungsmaterialien zählt zu den komplexesten Verfahren in der mikrobiologischen Analytik. Gründe hierfür sind beispielsweise Biofilme, die sich vor allem auf der Oberfläche von Implantaten bilden. Erreger wachsen in diesem Fall nur eingeschränkt auf Standardnährmedien [40, 57]. Zusätzlich kann eine durch langsam wachsende Keime wie *Cutibacterium acnes* oder Korynebakterien ausgelöste PGI häufig nur dann erfolgreich detektiert werden, wenn eine ausreichend lange Bebrütungszeit eingehalten wird [130]. Allerdings birgt eine längere Bebrütungszeit ein erhöhtes Kontaminationsrisiko [153]. Je früher daher ein Keimnachweis gelingt, desto valider ist das Ergebnis einzustufen [153]. Die mikrobiologische Diagnostik im Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg wird gemäß einer festgelegten SOP durchgeführt. Dies gewährleistet die Vergleichbarkeit zwischen den Kulturergebnissen unterschiedlicher Patienten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Durch den Gebrauch von Blutkulturflaschen wird das Kontaminationsrisiko verringert und die Erregerdetektion im Vergleich zu herkömmlichen Transportbehältnissen bzw. Kulturmedien verbessert [52, 70, 130]. Um die Detektion langsam wachsender Keime wie z.B. *Cutibacterium acnes* zu verbessern, wird die Bebrütungszeit auf zwei Wochen ausgedehnt [111, 130]. Dieses Vorgehen findet sich in den meisten Studien wieder [28, 66, 111, 121]. Die in Abbildung 12 beschriebenen Nährmedien ermöglichen die Anzucht der typischen Erreger einer PGI. Für jede Probe wird standardmäßig ein Set an Nährmedien beimpft und bebrütet. Auch die zytologischen Analysen im Labor der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Hauses sind durch eine

SOP geregelt. Einen möglichen Störfaktor stellt die manuelle Auszählung dar. Im Vergleich zur automatisierten Zellzählung besteht die Möglichkeit einer untersucherabhängigen Variabilität. Wegen oft sehr zähflüssiger Synoviaprobe besteht bei einer automatischen Auszählung im Durchflusszytometer jedoch das Risiko einer Verstopfung, sodass die manuelle Auszählung präferiert wird. Vor dem Abschluss der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie wurde die mikrobiologische Analyse bei geringem Punktvolumen einer Zellzahlbestimmung vorgezogen (siehe Kapitel 3.3.). Daher ist die Fallzahl mit vorhandenen Daten zur synovialen Zellzahl vor der Reimplantation deutlich geringer als die Gesamtzahl der Fälle. Sämtliche Ergebnisse bezüglich der synovialen Zellzahl stützen sich somit auf eine geringere Fallzahl von 39 bzw. 28 Fällen.

5.1.5. Definition der Infektpersistenz

Das Vorliegen einer Infektpersistenz wurde in der vorliegenden Arbeit anhand mikrobiologischer und histopathologischer Befunde von Gewebeproben zum Zeitpunkt der geplanten Reimplantation definiert. Dies entspricht den Empfehlungen der IDSA und der MSIS [111, 118]. Das Kulturergebnis von Gewebeproben bei der Reimplantation wird in vielen Studien als Kriterium einer Infektpersistenz angewendet. Die meisten Autoren berücksichtigen dabei ebenfalls die Empfehlung, erst bei mindestens zwei positiven Proben von einer Infektpersistenz auszugehen [28, 66, 86, 100, 104]. Shukla *et al.* [135] definierten das Bestehen einer Infektpersistenz unter anderem anhand des Keimnachweises in nur einer Probe. Dies barg das Risiko falsch positiver Interpretationen der Kulturergebnisse. Allerdings ist die Diagnose einer Infektpersistenz bei ausgeprägtem klinischen Befund auch bei negativem Kulturergebnis möglich [111, 134, 160]. Auch histopathologische Kriterien werden häufig zur Definition einer Infektpersistenz herangezogen [28, 104, 135]. Dabei ist eine entzündliche Infiltration im histopathologischen Präparat durch neutrophile Granulozyten ein Indikator einer persistierenden Infektion [62]. Gontarewicz *et al.* [62] zeigten hier eine Korrelation zwischen histopathologischen und mikrobiologischen Untersuchungsergebnissen bei der Reimplantation. Es besteht jedoch Uneinigkeit bezüglich genauer Grenzwerte zur Festlegung einer entzündlichen Infiltration im Rahmen einer Infektpersistenz [1]. Bei der primären Diagnose einer PGI kann der untersuchende Pathologie drei verschiedene Schemata zur Definition einer entzündlichen Infiltration anwenden [81]. Sie variieren

zwischen einer und zehn neutrophilen Granulozyten/HPF bzw. 23 neutrophilen Granulozyten in zehn HPF bei akuten periprothetischen Gelenkinfektionen bzw. > 50 Granulozyten mit Ausprägung des *Cluster-of-Differentiation-15*-Antigens in einem HPF [81, 82, 97, 130]. Nach Krenn *et al.* [82] gilt die sogenannte Perispacer-Reaktion als Zeichen einer Infektpersistenz: eine diffuse Infiltration mit neutrophilen Granulozyten (> 200 Zellen/10 HPF) mit Kapillarproliferationen und Makrophagenakkumulationen. Bezüglich histopathologischer Untersuchungen im Zuge der Reimplantation gibt es jedoch Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten falsch positiver Ergebnisse [146]. Diese könnten durch ein verzögertes Abklingen der entzündlichen Gewebereaktion trotz Infektsanierung bedingt sein. Die Expertise des untersuchenden Pathologen bei der histopathologischen Diagnose einer persistierenden PGI spielt daher eine entscheidende Rolle. In komplexeren Definitionen werden auch das Follow-up mit dem erneuten Auftreten einer PGI und die dort identifizierten Erreger als Kriterien genutzt. Der Nachweis desselben Keimes wie in einer vorherigen Episode einer PGI gilt als Infektpersistenz. Bei Nachweis eines anderen Keimes ist eine Reinfektion wahrscheinlicher [159, 160]. Beispielsweise auf Grund der Möglichkeit einer initial unerkannten polymikrobiellen PGI wird die Festlegung auf einen identischen Keimnachweis bei Prothesenexplantation und diagnostischer Punktion bzw. bei Kulturen der Reimplantation zunehmend in Frage gestellt [140]. Bei einer polymikrobiellen Infektion könnte nur ein einzelner Keim nachgewiesen und entsprechend therapiert worden sein, sodass andere Keime antibiotisch nicht abgedeckt wurden [138, 159]. Das erneute Auftreten einer PGI als Zeichen der Infektpersistenz zu bewerten ist deshalb nicht sinnvoll [28, 73]. Zmistowski *et al.* [159] zeigten, dass mehr als zwei Drittel aller periprothetischen Hüft- und Kniegelenkinfektionen, welche nach einer bereits ausgeheilten periprothetischen Gelenkinfektion auftreten, eine Reinfektion darstellen. Letztlich sind komplexe Definitionen mit einer Vielzahl an Kriterien oft nur eingeschränkt anwendbar bzw. nachvollziehbar [75]. Das Fehlen einer einheitlichen Definition der Infektpersistenz bzw. einer einheitlichen Referenzmethode zur Festlegung auf die Diagnose einer Infektpersistenz ist ein Problem, durch das die Vergleichbarkeit der Studien miteinander eingeschränkt ist [1]. Im letzten *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* im Jahr 2018 wurde eine Möglichkeit zur Klassifizierung des Outcomes veröffentlicht, sodass Studienergebnisse zukünftig besser vergleichbar sein könnten [2, 48]. Es wurde eine Klassifikation vorgestellt, in der das Outcome in Abhängigkeit von der vergangenen Zeit

seit der initialen Therapie einer PGI anhand der Notwendigkeit septischer bzw. aseptischer Reoperationen, einer erneuten antibiotischen Therapie oder dem Versterben des Patienten vier verschiedene Kategorien eingeteilt werden [2, 48]. Zur korrekten Anwendung dieser Definition muss allerdings ein mindestens einjähriges Follow-up berücksichtigt werden, sodass vor allem retrospektive Analysen unter Umständen weiterhin auf andere Definitionen zurückgreifen werden müssen.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Untersuchung von 94 Fällen periprothetischer Kniegelenkinfektionen wurden Daten von insgesamt 90 Patienten ausgewertet. Die Reduktion von ursprünglich 322 Fällen auf 94 Fälle ist den Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.1.) zur Steigerung der Datenqualität geschuldet. Dennoch ist die vorliegende Arbeit bislang eine der größten Untersuchungen von mikrobiologischen Synovia-Analysen ausschließlich periprothetischer Kniegelenkinfektionen [90, 96, 121]. Der Anteil weiblicher Patienten war im untersuchten Kollektiv höher als der Anteil männlicher Patienten (52% versus 48%). Dies spiegelt die Geschlechterverteilung bei Prothesenwechseln im Jahr 2018 in Deutschland und in Arbeiten anderer Autoren wider [66, 72, 96, 121]. Der Altersdurchschnitt unseres Kollektives von 69 Jahren ist mit dem Altersdurchschnitt anderer Studien zum selben Thema vergleichbar [66, 90, 96, 121]. Patienten mit erfolgreicher Infekteradikation waren im Durchschnitt zwei Jahre jünger (68 Jahre versus 70 Jahre). Der Unterschied war statistisch jedoch nicht signifikant. Die diagnostische Zwischenpunktion erfolgte in der Gruppe infekteradizierter Fälle durchschnittlich nach 18 Tagen ohne antibiotische Therapie. Bei Fällen mit Persistenz der PGI erfolgte die Punktion im Durchschnitt 15 Tage nach Absetzen der Antibiose. Damit lag die Dauer des antibiotikafreien Intervalls in beiden Gruppen etwas oberhalb der von den Fachgesellschaften empfohlene minimale Dauer von 14 Tagen [111, 117]. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant. Auch in anderen Studien wurde die empfohlene Mindestdauer des antibiotikafreien Intervalls eingehalten [28, 66, 90, 96, 100, 104, 111, 121]. In 77 Fällen konnte anamnestisch die genaue Standzeit der Prothese zum Zeitpunkt der Explantation bestimmt werden. Nach der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Infektdefinition der IDSA handelte es sich in 22

Fällen (28,6%) um einen Frühinfekt. In 31 Fällen (40,3%) bzw. 24 Fällen (31,1%) handelte es sich um einen verzögerten Infekt bzw. einen Spätinfekt. Diese Verteilung deckt sich mit den Ergebnissen von Giulieri *et al.* [61]. Auffällig ist die deutlich geringere durchschnittliche Standzeit der Prothesen männlicher Patienten im Vergleich zu derjenigen weiblicher Patienten (603 Tage versus 902 Tage). Das männliche Geschlecht ist als Risikofaktor für periprothetische Kniegelenkinfektionen bekannt, wodurch die kürzere Standzeit erklärt werden könnte [43, 74, 77, 80, 89]. Die Ursache hierfür ist bislang jedoch noch nicht bekannt. Insgesamt zeigen Männer hinsichtlich Ernährung, Nikotin- und Alkoholkonsum ein geringeres, gesundheitsförderliches Verhalten als Frauen [41, 110]. Infolge dessen entstehende Krankheiten, wie z.B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus oder Adipositas können das Risiko für eine PGI erhöhen. Nach Kong *et al.* [80] könnte auch eine vermehrte Belastung der Prothese bei männlichen Patienten für das häufigere von PGI ursächlich sein. Zwischen den Gruppen erfolgreicher Infekteradikationen und persistierender PGI Gelenkinfektionen bestanden bei den in Tabelle 9 dargestellten Variablen keine signifikanten Unterschiede.

5.2.2. Keimspektrum bei Diagnosestellung

Das in der vorliegenden Arbeit bei Diagnose der periprothetischen Infektion ermittelte Keimspektrum (siehe Abbildung 14) weist gram-positive Staphylokokken als häufigste Erreger einer PGI aus. Dies deckt sich mit den allgemeinen Angaben zum Erregerspektrum von PGI [5, 21, 57, 139, 143, 156]. In 53,2% konnten die nachgewiesenen Erreger der physiologischen Hautflora zugeordnet werden. Auffällig ist der hohe Anteil negativer Kulturergebnisse von beinahe 25%. Die Gründe hierfür können vielfältig sein. Häufig ist eine vorherige Antibiotikatherapie für negative Kulturen verantwortlich [23, 126, 144, 154]. Wird ein unter empirischer antibiotischer Therapie stehender Patient von einer anderen Klinik an ein Endoprothetik-Zentrum wie die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus überwiesen wurden, kann der Erregernachweis erschwert sein. Eine weitere Ursache negativer Kulturergebnisse könnte in den verwendeten Kulturmethoden liegen [23, 113]. Die in der SOP des mikrobiologischen Institutes vorgeschriebenen Methoden detektieren das zu erwartende Keimspektrum. Seltene Erreger, z.B. Pilze, welche nur in circa 1% der Fälle auftreten, benötigen jedoch spezielle Kulturmedien [23, 30, 144]. Ein Standard für die kulturgebundene Diagnostik einer PGI existiert bislang nicht [29, 38]. Trotz genauer Vorgaben bezüglich der Präanalytik ist

auch ein Absterben der Mikroorganismen durch falsche Lagerung oder zu lange Transportzeiten als mögliche Ursache negativer Kulturergebnisse in Betracht zu ziehen. Die Empfindlichkeit der Erreger stellt hohe Anforderungen an die Logistik in der präanalytischen Phase. Eine korrekte Probenlagerung und ein zügiger Transport in das mikrobiologische Labor können dieses Risiko für falsch negative Kulturergebnisse senken [113]. Innerhalb der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus ist der Probentransport in das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg durch eine Dienstanweisung geregelt, sodass alle Untersuchungsmaterialien schnellstmöglich der mikrobiologischen Untersuchung zugeführt werden können. Letztlich ist auch eine Variabilität der Erregerspektren zwischen den betroffenen Gelenken bzw. eine geographische Variabilität durch unterschiedlichen Antibiotikaeinsatz als Ursache für unterschiedliche Erregerspektren zwischen einzelnen Studien zu berücksichtigen [5, 21, 33, 139]. In der vorliegenden Untersuchung konnten in 8,4% der Fälle mehrere Keime nachgewiesen werden. Dieses polymikrobielle Wachstum kann in hochspezialisierten Zentren auftreten, da sich die Mehrzahl der Patienten erst nach mehreren Voroperationen vorstellt [127]. In der vorliegenden Untersuchung stellten sich 58 Patienten (61,7%) erst nach mindestens einem Revisionseingriff an der Prothese in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus vor. Mit *Rothia dentocariosa* und *Moraxella osloensis* wurden in zwei Fällen Keime der physiologischen Mund-Rachen-Flora detektiert. Hier ist eine hämatogene Streuung im Rahmen eines Spätinfektes als Ursache der PGI wahrscheinlich. Bei der Betrachtung der identifizierten Erreger sollten die Vorgeschichte der Patienten und die Methodiken der jeweiligen Studie beachtet werden. Um die Qualität der mikrobiologischen Diagnostik dauerhaft zu erhöhen, ist die Probenentnahme und -verarbeitung nach festgelegten Standards sinnvoll [51, 127]. Durch die zusätzliche Implementierung moderner Verfahren wie der *Multiplex-Polymerase-Chain-Reaction* kann der Nachweis einer PGI, z.B. nach antibiotischer Vorbehandlung oder bei einem niedrig-virulentem Erreger wie *Cutibacterium acnes*, weiter verbessert werden. Innerhalb von wenigen Stunden ist hier ein gezielter Keimnachweis möglich [39, 91].

5.2.3. Untersuchung der Synovialkultur

In 91,7% der Fälle konnte der bei der Prothesenexplantation identifizierte Keim erfolgreich eradiziert werden. In zwei Fällen bestand zum Zeitpunkt der Reimplantation eine mikrobiologische Infektpersistenz (SE bzw. SE und *Pseudomonas aeruginosa*). Bei

zwei falsch negativen Ergebnissen und einem falsch positiven Ergebnis der Synovialkultur lagen die Sensitivität und der positive prädiktive Wert bezogen auf mikrobiologische Infektpersistenzkriterien bei Reimplantation jeweils bei 0%. Der diagnostische Nutzen dieser Untersuchung zum Ausschluss einer Infektpersistenz muss daher als unzureichend angesehen werden. Auch andere Autoren haben niedrige Werte für die Sensitivität der Synovialkultur mit einer hohen Anzahl falsch negativer Kulturergebnisse ermittelt [28, 66, 88, 90, 104, 121, 149]. Preininger *et al.* [121] untersuchten die Synovialkultur ebenfalls ausschließlich bei Kniegelenkspacern (n = 62). Sie errechneten eine Sensitivität von 21%. Hier zeigten 7 von 62 Fällen einen richtig positiven Keimnachweis in der Synovialkultur. Dies ist ein deutlicher Unterschied im Vergleich zu der vorliegenden Untersuchung. Auffällig ist jedoch, dass hier in drei der sieben Proben (42,8%) in der Synovialkultur ein anderer Keim nachgewiesen wurde als bei der Explantation. In zwei dieser drei Fälle waren die Gewebekulturen der Reimplantation jedoch steril. Eine Probenkontamination der Synovialkultur mit Fehlinterpretation als richtig positives Kulturergebnis ist eine mögliche Erklärung für eine höhere Sensitivität im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung. Eine weitere Erklärung unterschiedlicher Kulturergebnisse sind polymikrobielle Infektionen, bei denen nicht alle Erreger bei der Explantation identifiziert werden konnten [92, 121, 138, 159]. Dieser sogenannte „Keim-Shift“ ist auch eine mögliche Erklärung für die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit in beiden Fällen einer mikrobiologischen Infektpersistenz bei der Ex- und Reimplantation unterschiedliche Keime nachgewiesen wurden. Vor dem Hintergrund, dass in der Arbeit von Preininger *et al.* [121] im Falle einer *Punctio sicca* ein Anspülung des Gelenkes erfolgte, wäre eine höhere Zahl falsch negativer Kulturergebnisse zu erwarten gewesen [104]. Die Autoren beschrieben in ihrer Veröffentlichung allerdings nicht, ob in einem der Fälle mit Keimnachweis in der Synovialkultur eine Anspülung erfolgt war oder nicht. Somit ist es hier nicht möglich, den Einfluss einer eventuellen Anspülung auf den Erregernachweis abschließend zu beurteilen. In einer prospektiven Untersuchung der Synovialkultur in 69 Fällen eines zweizeitigen Knieprothesenwechsels aus dem Jahre 2000 sprachen sich die Autoren für die Durchführung der Punktion und einer mikrobiologischen Analyse aus [96]. In der Interventionsgruppe wurde vor der Reimplantation eine Gelenkpunktion mit mikrobiologischer Analyse durchgeführt. Hier wurde ein falsch negatives Kulturergebnis beschrieben, welches im Follow-up zum erneuten Auftreten einer PGI führte. In der Kontrollgruppe erfolgte die Reimplan-

tation ohne vorherige Punktion. Im Follow-up zeigte sich ein deutlich häufigeres Auftreten einer erneuten PGI als in der Interventionsgruppe (5 Fälle). Allerdings waren an der Studie nur zwei Ärzte beteiligt, von denen jeweils einer ausschließlich die Interventions- bzw. die Kontrollgruppe therapierte, sodass ein verzerrender, individueller Einfluss nicht völlig ausgeschlossen werden kann [96].

Zum Zeitpunkt der Reimplantation zeigten 29 von 62 Fällen histopathologische Zeichen einer Infektpersistenz. In einem dieser Fälle wurde in der Synovialkultur *Staphylococcus hominis* nachgewiesen und das Ergebnis der Synovialkultur somit als richtig positiv eingestuft. In 28 Fällen war das Ergebnis der Synovialkultur falsch negativ. Die Sensitivität der Synovialkultur bezüglich histopathologischer Infektpersistenzkriterien lag bei 3,4%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem Ergebnis einer Untersuchung von Hoell *et al.* [66]. Auch hier wurde nur ein Ergebnis der Synovialkultur als richtig positiv eingestuft. Die Sensitivität lag bei lediglich 5%. In einer Untersuchung der Sensitivität der Synovialkultur von Hüftgelenkspacern durch Boelch *et al.* [28] wurden ähnliche Persistenzkriterien wie in der vorliegende Arbeit benutzt. Die hier ermittelte Sensitivität von 4,3% ist auch mit dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit vergleichbar. Allerdings wurde neben den in Abschnitt 3.4. dargestellten Kriterien zusätzlich das Auftreten von Eiter im Operationsgebiet als ein Kriterium der Infektpersistenz gewertet. Die Einschätzung, wann tatsächlich Eiter im Gelenk vorliegt, ist jedoch subjektiv und sollte daher nicht als definitives Zeichen einer PGI angesehen werden [8]. Im einzigen Fall des in der vorliegenden Arbeit als richtig positiv eingestuften Erregernachweises in der Synovialkultur handelte es sich um *Staphylococcus hominis*, einen Koagulase-negativen Keim der physiologischen Hautflora. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Hautkeime häufige Ursachen einer Kontamination von Blutkulturen sind, muss hier eine Probenkontamination der Synovialkultur und somit die Möglichkeit eines falsch positiven Ergebnisses bedacht werden [136].

Histopathologische Analysen gelten in der Fachliteratur als geeignete Untersuchungsmethoden zum Ausschluss einer Infektpersistenz im Rahmen der Reimplantation [59, 62, 147]. Indes beschrieben George *et al.* [58] eine mangelnde Fähigkeit, eine Infektpersistenz auszuschließen. Auch das Auftreten falsch positiver Ergebnisse histopathologischer Untersuchungen im Zuge der Reimplantation im Sinn einer Überdiagnose persistierender Infektionen ist beschrieben [129, 146]. Die Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit 13 von 19 Fällen (68,4%) bei der Reimplantation histopathologische

Zeichen einer Infektpersistenz aufwiesen, obwohl die Proben der Explantation ein unauffälliges Ergebnis zeigten, unterstreicht die Relevanz der Expertise des untersuchenden Pathologen und macht deutlich, dass eine strikte Unterscheidung zwischen den histopathologischen Kriterien bei der Diagnose einer PGI und den Kriterien zur Diagnose einer Infektpersistenz notwendig ist. Die K-Koeffizienten für die Übereinstimmung der Ergebnisse von Synovialkulturen mit den mikrobiologischen bzw. histopathologischen Untersuchungen bei Reimplantation lagen bei -0,14 bzw. 0,037. Die Übereinstimmung mikrobiologischer Synovia-Analysen mit den häufig als Referenzmethoden zum Nachweis einer Infektpersistenz eingesetzten mikrobiologischen und histopathologischen Untersuchungen bei der Reimplantation ist damit unzureichend.

Eine mögliche Erklärung der unbefriedigenden Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen von Synoviapunktat bei einliegendem antibiotikahaltigem Zementspacer ist die anhaltende Freisetzung antimikrobiell wirksamer Substanzen aus dem Spacer zum Zeitpunkt der Punktion [15, 43, 66, 104]. So zeigten Boelch *et al.* [27], dass die Konzentration von aus PMMA freigesetztem Vancomycin auch nach 28 Tagen *in vitro* noch oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen der meisten typischen Erreger einer PGI liegt [141]. *In vitro* können sogar nach mehr als 10 Wochen noch lokale Antibiotikakonzentrationen oberhalb der minimalen Hemmkonzentration gefunden werden [10]. Auch *in vivo* liegen die Antibiotikakonzentrationen nach über 7 Wochen, und somit zum Zeitpunkt der Gelenkpunktion, noch oberhalb der minimalen Hemmkonzentrationen [10, 83]. Auf diese Weise können falsch negative Ergebnisse entstehen. Ebenso ist bei persistierenden PGI ein Wachstum der Bakterien in der Gelenkhöhle im Schutze eines Biofilms möglich [78, 149]. Durch ihr langsames Wachstum lassen sich Bakterien durch klassische, kulturgebundene Methoden dann nur schwer nachweisen, woraus ebenfalls falsch negative Kulturergebnisse resultieren können [40, 54, 66, 119]. Die unterschiedliche Anfertigungstechnik der Spacer kann ebenfalls Einfluss nehmen: eine größere und rauere Oberfläche, beispielsweise durch Poren, führt zur stärkeren Antibiotikafreisetzung [155].

Mikrobiologische Analysen aus Synoviapunktat bei einliegendem antibiotikahaltigem Zementspacer zum Ausschluss einer persistierenden PGI werden unabhängig vom betroffenen Gelenk von den meisten Autoren abgelehnt [28, 66, 75, 90, 100, 104, 121, 143]. In der vorliegenden Untersuchung konnte der geringe diagnostische Nutzen speziell bei einliegenden Kniegelenkspacern bestätigt werden.

5.2.4. Grenzwert der synovialen Zellzahl

Die Anlage einer Synovialkultur sowie zytologische Synovia-Analysen sind elementarer Bestandteil der Diagnostik bei Verdacht auf eine PGI [64, 111, 114, 117, 118, 156]. Ihre Aussagekraft zum Nachweis einer Infektpersistenz ist ungewiss und ein einheitlicher Grenzwert der SLZ existiert nicht [114, 118]. Ein optimaler SLZ-Grenzwert zum Ausschluss einer Infektpersistenz hat eine hohe Sensitivität bei niedriger falsch-positiver Rate. Bezüglich mikrobiologischer Persistenzkriterien bei Reimplantation wurde ein Grenzwert von 4450 neutrophilen Granulozyten/ μ l Synoviapunktat ermittelt (Youden-Index: 0,365). Dieser Grenzwert zeigte eine Sensitivität von lediglich 50% bzw. einen positiven prädiktiven Wert von 16,7%. Der Ausschluss einer Infektpersistenz unter mikrobiologischen Aspekten zum Zeitpunkt der Reimplantation kann daher nicht auf Basis der synovialen Zellzahl getroffen werden. Im Hinblick auf histopathologische Persistenzkriterien zeigten zwei vorkommende SLZ-Werte den höchsten berechneten Wert des Youden-Index von 0,286. Ein Grenzwert von 450 Zellen/ μ l bzw. 3250 Zellen/ μ l zeigten eine Sensitivität und einen positiven prädiktiven Wert von 92,9% und 50,1% bzw. 35,7% und 83,3%. Die Spezifität lag bei 35,7% (450 Zellen/ μ l) bzw. bei 92,9% (3250 Zellen/ μ l). Niedrige Grenzwerte bieten den Vorteil einer geringen Anzahl falsch negativer Ergebnisse. Die in dieser Arbeit ermittelte geringe Spezifität von 35,7% jedoch birgt das Risiko falsch positiver Ergebnisse. Die hieraus gegebenenfalls resultierende Überdiagnose persistierender Infekte kann unnötige operative und medikamentöse Therapien zur Folge haben, welche die betroffenen Patienten und das Gesundheitssystem belasten würden. Im Gegensatz dazu kann die geringe Sensitivität hoher Grenzwerte zu einer hohen Zahl unerkannter persistierender Infektionen führen, während auf Grund einer hohen Spezifität weniger falsch negative Ergebnisse auftreten. Wie Abbildung 18 auf Seite 41 verdeutlicht, zeigten sowohl die Gruppe infekteradizierter Fälle als auch die Gruppe infektpersistenter Fälle in der vorliegenden Arbeit eine ähnliche Verteilung der ermittelten SLZ-Werte. Dies zeigt sich besonders deutlich innerhalb des ersten Quantils sowie an einem fast identischen gelegenen Median. So ist letztlich auch die ähnliche Verteilung der ermittelten SLZ-Werte zwischen beiden Gruppen ein Grund für die Schwierigkeit, einen Grenzwert festzulegen. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass beide ermittelten Grenzwerte nicht zum Ausschluss einer persistierenden PGI geeignet sind. Vielmehr können hohe Werte der SLZ den klinischen Verdacht auf eine Infektpersistenz mit hoher Spezifität bestätigen. Es muss allerdings beachtet werden, dass dabei das Risiko besteht, einen persistierenden low-

grade-Infekt mit einer diskreten Erhöhung der SLZ zu übersehen [101]. Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Grenzwerte lagen teilweise deutlich über den von anderen Autoren ermittelten Grenzwerten. Die Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation wurden jedoch auch von diesen Autoren nicht als Entscheidungskriterium empfohlen [28, 66, 86, 100, 104, 160]. Lediglich Shukla *et al.* [135] identifizierten eine erhöhte synoviale Zellzahl (> 3528 neutrophile Granulozyten/ μl) mit einer Spezifität von 96% als geeigneten Parameter zum Nachweis einer Infektpersistenz. Allerdings verdeutlichten die Autoren, dass auf Grund der Sensitivität von 78% das Risiko falsch negativer Ergebnisse bestehe. Mühlhofer *et al.* [100] zeigten ebenfalls, dass die synoviale Zellzahl vor Reimplantation ungeeignet ist, eine Infektpersistenz auszuschließen, konnten aber auf Grund einer sehr geringen Fläche unter der Kurve von 0,355 keinen validen Grenzwert festlegen. Ursächlich für unterschiedliche Grenzwerte in verschiedenen Studien können verschiedene Definitionen, statistische Methoden oder Unterschiede im diagnostischen Algorithmus (z.B. automatisierte versus manuelle Zellzählung) sein [132]. Die errechneten Grenzwerte hängen zusätzlich vom untersuchten Gelenk ab (Hüftgelenke versus Kniegelenke versus Hüft- und Kniegelenke) [139]. Ein ausgeprägter Weichteilmantel kann das Risiko für blutige Punktionen erhöhen und somit zu falsch hohen Werten der SLZ führen [64]. Ebenso beeinflussen die Größe und die synoviale Auskleidung der Gelenkhöhle die Ergebnisse zytologischer Analysen. So werden bei Kniegelenkprothesen in der Regel niedrigere Werte angelegt als bei Hüftgelenkprothesen [112]. Auch der auslösende Keim hat einen Einfluss auf die Höhe der synovialen Zellzahl. Durch hochvirulente Keime ausgelöste PGI, z.B. *Staphylococcus aureus*, gehen mit deutlicheren Erhöhungen der synovialen Zellzahl einher [101, 142]. Des Weiteren kommt auch die Zeit seit der Spacerimplantation als Einflussgröße auf die Höhe eines Grenzwertes in Frage. Analog zum zeitabhängigen, physiologischen Abfall der SLZ nach Primärimplantation ist auch ein Abfall der SLZ nach der Spacerimplantation denkbar [16]. Diese Variabilität erschwert die Festlegung eines einheitlichen Grenzwertes. Bis zum Abschluss der vorliegenden Studie wurde die mikrobiologische Synovia-Analyse bei geringem Punktatvolumen zu Lasten der zytologischen Synovia-Analyse bevorzugt. Daher wurden die Berechnungen der optimalen Grenzwerte mit geringeren Fallzahlen (39 Fälle bzw. 28 Fälle) durchgeführt. Bei der Berechnung des optimalen Grenzwertes bezüglich einer mikrobiologischen Infektpersistenz trat nur in zwei Fällen (5,1%) eine Infektpersistenz bezüglich mikrobiologischer Kriterien auf, sodass der korrespondierende Youden-Index lediglich bei 0,365 lag. Bei der

Interpretation der Studienergebnisse muss daher einschränkend eine mögliche, so bezeichnete Unterpowerung bedacht werden [7, 53]. Der von uns unter histopathologischen Kriterien ermittelte Grenzwert von 3250 neutrophilen Granulozyten/ μl ist auf Grund der höheren Fallzahl persistierender Infektionen valider. Mit einer hohen Spezifität von 92,9% ist er jedoch besser zur Bestätigung eines klinischen Verdachtes auf eine Infektpersistenz geeignet. Die K-Koeffizienten der mikrobiologischen bzw. zytologischen Untersuchungsergebnisse aus Synoviapunktat lagen bei 0,187 bzw. 0,286. Zytologische Synovia-Analysen erzielen mit mikrobiologischen bzw. histopathologischen Untersuchungsergebnissen aus periprothetischem Gewebe bei der Reimplantation eine höhere Übereinstimmung als mikrobiologische Synovia-Analysen. Dennoch besteht auch hier nur eine schwache Übereinstimmung mit den häufig als Referenzmethoden eingesetzten Untersuchungen. Eine routinemäßige Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl vor der Reimplantation einer Prothese ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht relevant. Da die Ergebnisse der synovialen Zellzahl individuellen Schwankungen unterworfen sein können, hängen die Indikationsstellung zur Punktion und die Interpretation der Ergebnisse immer vom klinischen Verdacht auf eine Infektpersistenz ab [1, 3, 35, 115]. Hier kann die Vortestwahrscheinlichkeit eine Hilfestellung geben [134]. So spricht ein unauffälliger klinischer Befund ohne Schwellung, Rötung, Überwärmung oder Schmerzen gegen eine Infektpersistenz. Es gilt dann, den Nutzen einer Punktion gegen ihre Risiken abzuwägen. Durch die Punktion könnte es zur Verschleppung von Hautkeimen in die Gelenkhöhle kommen und die im Verlauf reimplantierte Prothese gefährdet werden [91, 146]. Ebenso kann die Verzögerung der Reimplantation durch ein antibiotikafreies Intervall zur verlängerten Immobilität oder Weichteilkontrakturen führen und so das funktionelle Outcome verschlechtern [60]. Ein antibiotikafreies Intervall vor der Punktion erhöht zusätzlich das Risiko der Regeneration der Mikroorganismen und somit einer Prothesenreimplantation in ein weiterhin bakteriell besiedeltes Gelenk [146]. Boelch *et al.* [28] sehen in der intraoperativen Untersuchung der SLZ eine Möglichkeit, eine Infektpersistenz auszuschließen. Hier könnte, ähnlich dem Prinzip einer Schnellschnittuntersuchung, in Zusammenschau von intraoperativem Befund und Höhe der SLZ entschieden werden, ob eine Reimplantation gerechtfertigt ist, oder ein erneutes Débridement mit Spacerwechsel indiziert ist. Durch prospektive Studien könnte die Validität dieser Methode zukünftig untersucht werden.

5.2.5. Veränderung der synovialen Zellzahl

Nach operativen Gelenkeingriffen ist eine initiale Erhöhung der synovialen Zellzahl mit sukzessiver Normalisierung im Verlauf physiologisch [29, 35]. Die Annahme desselben Grenzwertes zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach einer Prothesenerstimplantation kann bei Verdacht auf eine PGI jedoch zu falsch positiven Interpretationen der synovialen Zellzahl führen [18, 35]. Daraus lässt sich schließen, dass auch die Dauer seit der Implantation eines antibiotikahaltigen Zementspacers Einfluss auf die Höhe der synovialen Zellzahl nimmt. In der vorliegenden Arbeit zeigten fünf Fälle trotz einer Zellzahlabnahme eine Infektpersistenz bzw. drei Fälle trotz einer Zellzahlzunahme eine Infekteradikation. Es konnte zwischen eradizierten und persistierenden Infekten kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der synovialen Zellzahl von der Erstdiagnose bis zur diagnostischen Punktion gefunden werden (p-Wert des Exakten Tests nach Fisher $> 0,9$). Es bestand demnach keine Abhängigkeit. Studien von Kusuma *et al.* [86] und Shukla *et al.* [135] zeigten ähnliche Ergebnisse. In beiden Studien traten sowohl bei erfolgreicher Infekteradikation als auch bei persistierender Infektion deutliche Abnahmen der synovialen Zellzahl im Vergleich zur Erstdiagnose auf. Die Abnahme der synovialen Zellzahl konnte nicht als verlässliches Unterscheidungskriterium zwischen Infektpersistenz und Infekteradikation herangezogen werden [86]. Fink *et al.* [50] konnten einen verstärkten Abrieb von PMMA bei Explantation von Gelenkspacern nachweisen. Dieser Abrieb zeigte sich unabhängig vom betroffenen Gelenk (Hüft- versus Kniegelenk) und unabhängig vom verwendeten Zement (Palacos® versus Copal® der Firma Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland) [50]. Zementabrieb kann entzündliche Vorgänge in Gang setzen, woraus ein Anstieg der synovialen Leukozytenzahl resultieren kann [87]. In der Folge könnten falsch positive Interpretationen der SLZ zur Überbehandlung führen. Es bestand zusätzlich keine signifikante Korrelation zwischen der Zellzahlveränderung und der Zeitspanne zwischen der letzten Operation und der Punktion (Korrelationskoeffizient Tau nach Kendall: 0,040; p-Wert: 0,847). Ein ähnliches Ergebnis zeigten Zmistowski *et al.* [160]. Bei persistierenden Infekten zeigte sich keine Korrelation zwischen dem absoluten Wert der synovialen Leukozytenzahl im Gelenkpunktat und der Zeitspanne von der Prothesenexplantation bzw. einem Spacerwechsel bis zur Gelenkpunktion. Auch die Veränderung der synovialen Zellzahl zwischen einer präoperativen Punktion bei infizierter Kniegelenkprothese und der Punktion vor der Explantation eines antibiotikahaltigen Zementspacers gibt keinen zuverlässigen Hinweis auf eine erfolgreiche Eradikation einer

PGI. Dieser Berechnung liegen 17 Fälle, in denen die Ergebnisse der zytologischen Synovia-Analysen sowohl vor der Explantation als auch vor der Reimplantation zur Verfügung standen, zu Grunde. Daher wurde der Exakte Test nach Fischer zur Berechnung signifikanter Unterschiede zwischen Fällen mit Infekteradikation und Infektpersistenz herangezogen. Dieser Test kann auch bei geringen Stichprobengrößen eine zuverlässige Aussage treffen [150]. Er ist robust gegenüber Ausreißern, das heißt, sein Ergebnis wird von extrem hohen bzw. niedrigen Zahlenwerten kaum beeinflusst. Deshalb wird der Exakte Test nach Fisher bei Stichprobengrößen von weniger als 20 Fällen an Stelle des Chi²-Testes verwendet. Eine Überprüfung dieses Ergebnisses an einem größeren Kollektiv ist jedoch sinnvoll. Die nahezu identische Verteilung der Fälle könnte zufällig bedingt sein. Zur Steigerung der Fallzahl wurde die Definition der Infektpersistenz für diese Fragestellung modifiziert. Hier muss erneut das Fehlen einer allgemein anerkannten Definition bedacht werden. Ebenso könnte eine Graduierung der Zellzahlveränderung bzw. eine Berücksichtigung der nachgewiesenen Erreger zu einer Verbesserung der Aussagekraft beitragen.

5.3. Limitationen der vorliegenden Arbeit

Eine Limitation der vorliegenden Arbeit ist das retrospektive Studiendesign. Im Zuge dessen könnten mögliche Störfaktoren im untersuchten Zeitraum unzureichend dokumentiert worden sein [133]. Des Weiteren zeigt unser Kollektiv eine ausgeprägte Heterogenität: dies betrifft einerseits die Datenverfügbarkeit zur Beantwortung der einzelnen Fragestellungen, wodurch die Berechnungen einzelner Parameter auf einer geringeren Fallzahl fußen. Andererseits besteht innerhalb des Kollektives eine Heterogenität hinsichtlich der Anzahl septischer und/oder aseptischer Voroperationen, welche einen Einfluss auf den Therapieerfolg haben können [65]. Vergleichbar hohe Fallzahlen wie in der vorliegenden Untersuchung sind in nicht-retrospektiven Untersuchungen jedoch nur schwer zu gewinnen [21]. In der vorliegenden Untersuchung wurden Vorerkrankungen nicht berücksichtigt, wodurch deren prädisponierender Einfluss auf die Entstehung oder Persistenz einer PGI möglicherweise nicht berücksichtigt worden ist [74, 159]. Ebenso könnte durch den doppelten Einschluss von vier Patienten eine unerkannte Prädisposition dieser Patienten für eine PGI stärker ins Gewicht gefallen sein. Allerdings erleiden viele Patienten mehrere Episoden einer PGI und werden daher

mehrfach mit einem zweizeitigen Endoprothesenwechsel therapiert. Der Einschluss dieser Patienten sowie der Einschluss von sechs Fällen mit Spacerwechsel anstelle einer definitiven Reimplantation trug somit zur besseren Abbildung der tatsächlichen Versorgungssituation bei infizierten Gelenkprothesen bei bzw. ein Ausschluss dieser Patienten hätte das Ergebnis zugunsten einer erfolgreichen Infekteradikation beeinflusst [48].

Das Fehlen einer einheitlichen Definition einer PGI bzw. einer Definition der Infektpersistenz ist eine grundlegende Limitation, die allen Studien zu dieser Thematik gemein ist [28, 94, 100]. In der vorliegenden Arbeit wurde die Infektpersistenz anhand von mikrobiologischen und histopathologischen Befunden zum Zeitpunkt der Reimplantation definiert. Andere mögliche Zeichen einer Infektpersistenz, z.B. erhöhte serologische Entzündungsmarker, wurden nicht berücksichtigt. Die Festlegung auf eine bestimmte Definition barg daher das Risiko, andere Fälle einer Infektpersistenz fälschlicherweise auszuschließen [100, 104]. Zudem konnte auf Grund mangelnder Datenverfügbarkeit in der vorliegenden Arbeit das Follow-up nicht berücksichtigt und somit nicht als Kriterium einer Infektpersistenz genutzt werden. Die Spätmanifestation einer Infektpersistenz konnte daher nicht erkannt werden [100]. In der vorliegenden Arbeit wurden je nach verwendeter Definition in zwei Fällen bzw. 29 Fällen eine Infektpersistenz zum Zeitpunkt der Reimplantation anhand mikrobiologischer bzw. histopathologischer Kriterien diagnostiziert. Dieser Unterschied verdeutlicht, wie stark unterschiedliche Definitionen die Studienergebnisse beeinflussen und die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien erschweren können [17, 94, 98]. Durch verschiedene Gesellschaften wurden Möglichkeiten zur einheitlichen Definition einer PGI geschaffen [111, 114, 116, 118, 134]. Zukünftig könnte die Verwendung einer einheitlichen Definition der Infektpersistenz die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und somit auch die Behandlung periprothetischer Infektionen verbessern [94, 160]. Hierzu wurde beim letzten *International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection* im Jahr 2018 ein Grundstein gelegt [2, 48] (siehe Kapitel 5.1.5.). Trotz einer insgesamt hohen Fallzahl zur Untersuchung der Synovialkultur unter mikrobiologischen Persistenzkriterien zeigten nur zwei Fälle eine mikrobiologische Infektpersistenz. Dadurch besteht das Risiko einer Unterpowerung dieser Untersuchung [7]. Dies erklärt den niedrigen von uns ermittelten Youden-Index des optimalen Grenzwertes der synovialen Leukozytenzahl. Die Studienergebnisse zur Veränderung der synovialen Zellzahl zwischen

Gelenkpunktionen vor der Explantation und vor der Reimplantation sind auf Grund einer niedrigen Fallzahl nicht repräsentativ. Dieses in der vorliegenden Arbeit dargestellte Ergebnis sollte an einem größeren Kollektiv untersucht werden.

5.4. Schlussfolgerung

Die Gelenkpunktion bei einliegendem antibiotikahaltigen Zementspacer ist eine weit verbreitete Praxis zur Überprüfung des Therapieerfolges im Rahmen des zweizeitigen Endoprothesenwechsels. Sie stellt jedoch einen zusätzlichen invasiven Eingriff mit der Gefahr einer erneuten Keimverschleppung in die Gelenkhöhle dar. Zudem muss vor der Punktion ein antibiotikafreies Intervall von mindestens zwei Wochen eingehalten werden. Dieses verlängert die Phase eingeschränkter Mobilität für die betroffenen Patienten. Außerdem besteht das Risiko einer Regeneration eventuell verbliebener Erreger bis zur Reimplantation [146]. In der vorliegenden Arbeit zeigten sowohl mikrobiologische als auch zytologische Untersuchungen des Synoviapunktates keine zufriedenstellenden Ergebnisse zum sicheren Ausschluss einer Infektpersistenz. Wie auch in anderen Studien bereits berichtet, zeigten die untersuchten Parameter eine niedrige Sensitivität bzw. hohe Spezifität [1]. Es besteht daher ein ausgeprägtes Risiko falsch negativer Ergebnisse. Der Erkenntnisgewinn rechtfertigte die mit der Punktion verbundenen Risiken somit nicht [160]. Daher kann die routinemäßige Gelenkpunktion vor der Reimplantation nicht empfohlen werden. Als Konsequenz der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse wurde die Gelenkpunktion bei einliegendem Kniegelenkspacer in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg aus dem Algorithmus zur Therapie periprothetischer Kniegelenkinfektionen entfernt. Ein entscheidender Vorteil des Wegfalls der Punktion ist die Möglichkeit, die Antibiose kontinuierlich bis zur Reimplantation applizieren zu können [11, 121]. So können zusätzlich zur lokalen Antibiotikafreisetzung anhaltend hohe, antimikrobiell wirksame Serumspiegel von Antibiotika erreicht werden. In Kombination mit dem Débridement bzw. der biofilmaktiven, antibiotischen Therapie während bzw. nach der Reimplantation kann eine sichere Eradikation aller Mikroorganismen erreicht werden [123, 146]. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass keiner der untersuchten Parameter für sich alleine geeignet ist, eine Infektpersistenz

tenz sicher auszuschließen. Daher wird der diagnostische Schwerpunkt zum Ausschluss einer persistierenden periprothetischen Gelenkinfektion auch weiterhin auf der Zusammenschau klinischer und laborchemischer Befunde liegen.

6. Zusammenfassung

Auf Grund der steigenden Anzahl von Prothesenerstimplantationen stellen periprotetische Gelenkinfektionen trotz einer geringen Infektionsrate ein relevantes Problem dar. Im Zuge der Therapie durch den zweizeitigen Prothesenwechsel kommt dem Ausschluss einer persistierenden Infektion durch mikrobiologische und zytologische Analysen von Synoviapunktat vor der Reimplantation eine Schlüsselrolle zu. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, den Nutzen der angewandten Tests zum sicheren Ausschluss einer Infektpersistenz zu untersuchen.

Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Untersuchungsergebnisse von 94 Synoviapunktaten künstlicher, explantierter Kniegelenke bei einliegendem antibiotikahaltigem PMMA-Spacer. Es wurden die Sensitivität und Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert und die Interraterreabilität für die Synoviakultur und die Ergebnisse der synovialen Zellzahl unter Annahme eines zuvor mittels Youden-Index bestimmten Grenzwertes berechnet. Zusätzlich wurde der Trend der Zellzahlveränderung zwischen Gelenkpunktionen vor Explantation einer infizierten Prothese und vor Reimplantation einer neuen Prothese auf signifikante Unterschiede zwischen Infektpersistenz und Infekteradikation untersucht.

Sowohl die Synoviakultur als auch die synoviale Zellzahl zeigten eine niedrige Sensitivität bezüglich mikrobiologischer Persistenzkriterien (0% und 50%). Auch in Bezug auf histopathologische Infektpersistenzkriterien zeigten die Synoviakultur und die synoviale Zellzahl eine niedrige Sensitivität (3,4% und 35,7%). Mit einer Spezifität von 92,9% sind hohe Werte der synovialen Zellzahl in bestimmten Fällen zur Bestätigung eines Verdachtes auf Infektpersistenz geeignet. Die Interraterreabilität der untersuchten Parameter mit den Referenzmethoden war gering. Der Exakte Test nach Fisher zeigte mit einem p-Wert von $> 0,9$ keine signifikanten Unterschiede im Trend der Zellzahlveränderung zwischen infektpersistenten und infekteradizierten Fällen.

Der Informationsgewinn durch eine Gelenkpunktion überwiegt deren Risiken nicht. Sowohl mikrobiologische als auch zytologische Untersuchungen von Synoviapunktat bei einliegendem antibiotikahaltigem Zementspacer sollten daher nicht routinemäßig zum Ausschluss einer Infektpersistenz eingesetzt werden. Ergebnisse über den diagnostischen Nutzen der Analysen aus Synoviapunktat bei einliegendem antibiotikahaltigem

Zementspacer fußen bislang größtenteils auf retrospektiven Studien. Prospektiv angelegte Untersuchungen an großen Kollektiven könnten diese Ergebnisse zukünftig untermauern.

7. Literaturverzeichnis

1. Aalirezaie A, Bauer TW, Fayaz H, Griffin W, Higuera CA, Krenn V, Krenn V, Molano M, Moojen D-J, Restrepo C, Shahi A, Shubnyakov I, Sporer S, Tavanalee A, Teloken M, Velázquez Moren JD (2018) Hip and Knee Section, Diagnosis, Reimplantation: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.021 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
2. Abblitt WP, Ascione T, Bini S, Bori G, Brekke AC, Chen AF, Courtney PM, Della Valle CJ, Diaz-Ledezma C, Ebied A, Fillingham YJ, Gehrke T, Goswami K, Grammatopoulos G, Marei S, Oliashirazi A, Parvizi J, Polkowski G, Saeed K, Schwartz AJ, Segreti J, Shohat N, Springer BD, Suleiman LI, Swiderek LK, Tan TL, Yan CH, Zeng YR (2018) Hip and Knee Section, Outcomes: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.035 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
3. Abdel MP, Akgün D, Akin G, Akinola B, Alencar P, Amanatullah DF, Babazadeh S, Borens O, Vicente Cabral RM, Cichos KH, Deirmengian C, de Steiger R, Ghanem E, Radtke Gonçalves JR, Goodman S, Hamlin B, Hwang K, Klatt BA, Lee G-C, Manrique J, Moon AS, Ogedegbe F, Salib CG, Tian S, Winkler T (2019) Hip and Knee Section, Diagnosis, Pathogen Isolation, Culture: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34:S361–S367. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.020 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
4. Aboltins CA, Anemüller R, Belden K, Brause B, Citak M, Del Pozo JL, Frommelt L, Gehrke T, Hewlett A, Higuera CA, Hughes H, Kheir M, Kim K, Konan S, Lausmann C, Ling D, Marculescu C, Morata L, Ramirez I, Rossmann M, Silibovsky R, Soriano A, Suh GA, Vogely C, Volpin A, Yombi J, Zahar A, Zimmerli W (2018) Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.032 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
5. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D (2014) Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg* 27:399–406. doi: 10.1055/s-0033-1364102 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
6. Ahmad SS, Becker R, Chen AF, Kohl S (2016) EKA survey: diagnosis of prosthetic knee joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24:3050–3055. doi: 10.1007/s00167-016-4303-y (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
7. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T (2017) A positive bacterial culture during re-implantation is associated with a poor outcome in two-stage exchange arthroplasty for deep infection. *Bone Jt J* 99-B:1490–1495. doi: 10.1302/0301-620X.99B11.BJJ-2017-0243-R1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

8. Amanatullah D, Dennis D, Oltra EG, Marcelino Gomes LS, Goodman SB, Hamlin B, Hansen E, Hashemi-Nejad A, Holst DC, Komnos G, Koutalos A, Malizos K, Martinez Pastor JC, McPherson E, Meermans G, Mooney JA, Mortazavi J, Parsa A, Pécora JR, Pereira GA, Martos MS, Shohat N, Shope AJ, Zullo SS (2019) Hip and Knee Section, Diagnosis, Definitions: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34:S329–S337. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.044 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
9. Anagnostakos K, Hitzler P, Pape D, Kohn D, Kelm J (2008) Persistence of bacterial growth on antibiotic-loaded beads: Is it actually a problem? *Acta Orthop* 79:302–307. doi: 10.1080/17453670710015120 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
10. Anagnostakos K, Meyer C (2017) Antibiotic Elution from Hip and Knee Acrylic Bone Cement Spacers: A Systematic Review. *BioMed Res Int* 2017:1–7. doi: 10.1155/2017/4657874 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
11. Ascione T, Balato G, Mariconda M, Rotondo R, Baldini A, Pagliano P (2019) Continuous Antibiotic Therapy Can Reduce Recurrence of Prosthetic Joint Infection in Patients Undergoing 2-Stage Exchange. *J Arthroplasty* 34:704–709. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.017 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
12. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, McLardy-Smith P, Berendt AR, Group TOCS (1998) Prospective Evaluation of Criteria for Microbiological Diagnosis of Prosthetic-Joint Infection at Revision Arthroplasty. *J Clin Microbiol* 36:2932–2939
13. Balato G, Franceschini V, Ascione T, Lamberti A, Balboni F, Baldini A (2018) Diagnostic accuracy of synovial fluid, blood markers, and microbiological testing in chronic knee prosthetic infections. *Arch Orthop Trauma Surg* 138:165–171. doi: 10.1007/s00402-017-2832-6 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
14. Barberán J (2006) Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 12 Suppl 3:93–101. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01400.x (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
15. Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ (1997) The Coventry Award. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop* 8–16
16. Bauer TW, Bedair H, Creech JD, Deirmengian C, Eriksson H, Fillingham Y, Grigoryan G, Hickok N, Krenn V, Krenn V, Lazarinis S, Lidgren L, Lonner J, Odum S, Shah J, Shahi A, Shohat N, Tarabichi M, W-Dahl A, Wongworawat MD (2019) Hip and Knee Section, Diagnosis, Laboratory Tests: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34:S351–S359. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.019 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
17. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V (2006) Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am* 88:869–882. doi: 10.2106/JBJS.E.01149 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
18. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, Della Valle CJ (2011) The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res* 469:34–40. doi:

10.1007/s11999-010-1433-2 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

19. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, Green N, Parry H, Masters S, McLardy-Smith P, Gundle R, Byren I (2010) Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother* 65:569–575. doi: 10.1093/jac/dkp469 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
20. Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, Lemarié C, Kempf M, Héry-Arnaud G, Bret L, Juvin ME, Giraudeau B, Corvec S, Burucoa C, the Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team (2016) How Many Samples and How Many Culture Media To Diagnose a Prosthetic Joint Infection: a Clinical and Microbiological Prospective Multicenter Study. *J Clin Microbiol* 54:385–391. doi: 10.1128/JCM.02497-15 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
21. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, del Toro M, Guío L, Praena J, Bahamonde A, Riera M, Esteban J, Baraia-Etxaburu J, Martínez-Alvarez J, Jover-Sáenz A, Dueñas C, Ramos A, Sobrino B, Euba G, Morata L, Pigrau C, Horcajada J, Coll P, Crusi X, Ariza J, on behalf of the REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections/GEIO (Group for the Study of Osteoarticular Infections), SEIMC (Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiolo (2019) The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. *J Clin Med* 8:673. doi: 10.3390/jcm8050673 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
22. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, Steckelberg J, Osmon D (2010) Inflammatory Blood Laboratory Levels as Markers of Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Bone Jt Surg* 92:2102–2109. doi: 10.2106/JBJS.I.01199 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
23. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, Gullerud R, Osmon DR (2007) Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 45:1113–1119. doi: 10.1086/522184 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
24. Berger P, Cauter MV, Driesen R, Neyt J, Cornu O, Bellemans J (2017) Diagnosis of prosthetic joint infection with alpha-defensin using a lateral flow device: a multicentre study. *Bone Jt J* 99-B:1176–1182. doi: 10.1302/0301-620X.99B9.BJJ-2016-1345.R2 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
25. Bian T, Shao H, Zhou Y, Huang Y, Song Y (2018) Tests for predicting reimplantation success of two-stage revision for periprosthetic joint infection: A systematic review and meta-analysis. *Orthop Traumatol Surg Res* 104:1115–1123. doi: 10.1016/j.otsr.2018.03.017 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
26. Boelch SP, Jakuscheit A, Doerries S, Fraissler L, Hoberg M, Arnholdt J, Rudert M (2018) Periprosthetic infection is the major indication for TKA revision - experiences from a university referral arthroplasty center. *BMC Musculoskelet Disord* 19:395. doi: 10.1186/s12891-018-2314-1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

27. Boelch SP, Rueckl K, Fuchs C, Jordan M, Knauer M, Steinert A, Rudert M, Luedemann M (2018) Comparison of Elution Characteristics and Compressive Strength of Biantibiotic-Loaded PMMA Bone Cement for Spacers: Copal® Spacem with Gentamicin and Vancomycin versus Palacos® R+G with Vancomycin. *BioMed Res Int* 2018:4323518. doi: 10.1155/2018/4323518 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
28. Boelch SP, Weissenberger M, Spohn F, Rudert M, Luedemann M (2018) Insufficient sensitivity of joint aspiration during the two-stage exchange of the hip with spacers. *J Orthop Surg* 13:7. doi: 10.1186/s13018-017-0703-z (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
29. Borde JP, Helwig P, Hauschild O (2013) Gelenkendoprothesen-Infektionen. *Krankenhausthygiene Up2date* 08:89–102. doi: 10.1055/s-0033-1344206 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
30. Boyle K, Kuo F-C, Horcajada JP, Hughes H, Cavagnaro L, Marculescu C, McLaren A, Nodzo SR, Riccio G, Sendi P, Silibovsky R, Stammers J, Tan TL, Wimmer M (2018) Proceedings of International Consensus Meeting on Orthopedic Infections: General Assembly, Treatment, Antimicrobials: International Consensus Meeting on Prosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.074 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
31. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ (2010) The Epidemiology of Revision Total Knee Arthroplasty in the United States. *Clin Orthop* 468:45–51. doi: 10.1007/s11999-009-0945-0 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
32. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaikow F, Mazza JJ, Yale SH (2016) Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis* 115:317–321
33. Carijo JH, Courtney PM, Goswami K, Groff H, Kendoff D, Matos J, Sandiford NA, Scheper H, Schmaltz CAS, Shubnyakov I, Tan TL, Wouthuyzen-Bakker M (2019) Hip and Knee Section, Pathogen Factors: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34:S381–S386. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.022 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
34. Carsten Perka (2010) AE-Bulletin Periprothetische Infektionen- von der Forschung in die Klinik: Entscheidungshilfen einzeitiger versus zweizeitiger Revisionen
35. Christensen CP, Bedair H, Della Valle CJ, Parvizi J, Schurko B, Jacobs CA (2013) The natural progression of synovial fluid white blood-cell counts and the percentage of polymorphonuclear cells after primary total knee arthroplasty: a multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 95:2081–2087. doi: 10.2106/JBJS.L.01646 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
36. Cizmic Z, Feng JE, Huang R, Iorio R, Komnos G, Kunutsor SK, Metwaly RG, Saleh UH, Sheth N, Sloan M (2019) Hip and Knee Section, Prevention, Host Related: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty* 34:S255–S270. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.010 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

37. Cochran AR, Ong KL, Lau E, Mont MA, Malkani AL (2016) Risk of Reinfection After Treatment of Infected Total Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 31:156–161. doi: 10.1016/j.arth.2016.03.028 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
38. Cooper HJ, Della Valle CJ (2013) Advances in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Expert Opin Med Diagn* 7:257–263. doi: 10.1517/17530059.2013.783010 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
39. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A (2012) Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs* 35:923–34. doi: 10.5301/ijao.5000168 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
40. Costerton JW (2005) Biofilm theory can guide the treatment of device-related orthopaedic infections. *Clin Orthop* 7–11
41. Deeks A, Lombard C, Michelmores J, Teede H (2009) The effects of gender and age on health related behaviors. *BMC Public Health* 9. doi: 10.1186/1471-2458-9-213 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
42. Deirmengian GK, Zmistowski B, Jacovides C, O’Neil J, Parvizi J (2011) Leukocytosis is common after total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop* 469:3031–3036. doi: 10.1007/s11999-011-1887-x (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
43. Del Pozo JL, Patel R (2009) Infection Associated with Prosthetic Joints. *N Engl J Med* 361:787–794. doi: 10.1056/NEJMcp0905029 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
44. Endoprothesenregister Deutschland, Grimberg A, Jansson V, Melsheimer O (2019) Jahresbericht 2019
45. Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards, Po-dbielski A, Mauch H (2014) Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Teil 1, 2. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München
46. Expertengremium Mikrobiologisch-Infektiologische Qualitätsstandards, Po-dbielski A, Mauch H (2014) Mikrobiologische Diagnostik der Arthritis und Osteomyelitis: Teil 2, 2. Aufl. Elsevier, Urban & Fischer, München
47. Feiock DA, Newman JS, Newberg AH (2005) Radiological Evaluation of Total Knee Arthroplasty. In: *Revision Total Knee Arthroplasty*. Springer, New York, NY, pp 36–52 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
48. Fillingham YA, Della Valle CJ, Suleiman LI, Springer BD, Gehrke T, Bini SA, Segreti J, Chen AF, Goswami K, Tan TL, Shohat N, Diaz-Ledezma C, Schwartz AJ, Parvizi J (2019) Definition of Successful Infection Management and Guidelines for Reporting of Outcomes After Surgical Treatment of Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society (MSIS). *J Bone Jt Surg* 101:e69. doi: 10.2106/JBJS.19.00062 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
49. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L (2008) The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *Bone Jt J* 90-B:874–878. doi: 10.1302/0301-620X.90B7.20417 (zuletzt überprüft am

- 11.05.2020)
50. Fink B, Rechtenbach A, Büchner H, Vogt S, Hahn M (2011) Articulating spacers used in two-stage revision of infected hip and knee prostheses abrade with time. *Clin Orthop* 469:1095–1102. doi: 10.1007/s11999-010-1479-1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 51. Fink B, Schäfer P, Frommelt L (2012) Logistische Voraussetzungen und Probenentnahme bei periprothetischen Infektionen: Was muss beachtet werden? *Orthop* 41:15–19. doi: 10.1007/s00132-011-1836-0 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 52. Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A (2010) Blood Culture Flasks for Culturing Synovial Fluid in Prosthetic Joint Infections. *Clin Orthop* 468:2238–2243. doi: 10.1007/s11999-010-1254-3 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 53. Frangiamore SJ, Siqueira MBP, Saleh A, Daly T, Higuera CA, Barsoum WK (2016) Synovial Cytokines and the MSIS Criteria Are Not Useful for Determining Infection Resolution After Periprosthetic Joint Infection Explantation. *Clin Orthop* 474:1630–1639. doi: 10.1007/s11999-016-4710-x (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 54. Frommelt L (2009) Diagnostik und Therapie implantatassoziiierter Infekte. *Orthop* 38:806–811. doi: 10.1007/s00132-009-1450-6 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 55. Fu J, Ni M, Li H, Li X, Chai W, Zhou Y, Hao L, Chen J (2018) The proper timing of second-stage revision in treating periprosthetic knee infection: reliable indicators and risk factors. *J Orthop Surg* 13. doi: 10.1186/s13018-018-0885-z (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 56. GBE Bund Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Wohnort/Behandlungsort). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht. http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbe-tol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=49152747&nummer=110&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=50854234 (zuletzt aufgerufen am 11.05.2020)
 57. Geipel U, Herrmann M (2004) Das infizierte Implantat: Teil 1. Bakteriologie. *Orthop* 33:1411–1428. doi: 10.1007/s00132-004-0741-1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 58. George J, Kwiecien G, Klika AK, Ramanathan D, Bauer TW, Barsoum WK, Higuera CA (2016) Are Frozen Sections and MSIS Criteria Reliable at the Time of Reimplantation of Two-stage Revision Arthroplasty? *Clin Orthop* 474:1619–1626. doi: 10.1007/s11999-015-4673-3 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 59. George J, Zhang Y, Jawad M, Faour M, Klika AK, Bauer TW, Higuera CA (2018) Diagnostic Utility of Histological Analysis for Detecting Ongoing Infection During Two-Stage Revision Arthroplasty in Patients With Inflammatory Arthritis. *J Arthroplasty* 33:S219–S223. doi: 10.1016/j.arth.2017.12.021 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

60. Ghanem E, Azzam K, Seeley M, Joshi A, Parvizi J (2009) Staged revision for knee arthroplasty infection: what is the role of serologic tests before reimplantation? *Clin Orthop* 467:1699–1705. doi: 10.1007/s11999-009-0742-9 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
61. Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W (2004) Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection* 32:222–228. doi: 10.1007/s15010-004-4020-1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
62. Gontarewicz A, Niggemeyer O, Tharun L, Grancicova L, Rütther W, Zustin J (2012) Morphological study of synovial changes in two-stage reconstructions of the infected hip and knee arthroplasties. *BMJ Open* 2:e001467. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001467 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
63. Harrasser, v. Eisenhart-Rothe, Biberthaler (2016) *Facharztwissen Orthopädie Unfallchirurgie*. Springer, Berlin, Heidelberg, 978-3-662-44463-4
64. Higuera CA, Zmistowski B, Malcom T, Barsoum WK, Sporer SM, Mommsen P, Kendoff D, Della Valle CJ, Parvizi J (2017) Synovial Fluid Cell Count for Diagnosis of Chronic Periprosthetic Hip Infection. *J Bone Joint Surg Am* 99:753–759. doi: 10.2106/JBJS.16.00123 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
65. Hirakawa K, Stulberg BN, Wilde AH, Bauer TW, Secic M (1998) Results of 2-stage reimplantation for infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 13:22–28
66. Hoell S, Moeller A, Gosheger G, Harges J, Dieckmann R, Schulz D (2016) Two-stage revision arthroplasty for periprosthetic joint infections: What is the value of cultures and white cell count in synovial fluid and CRP in serum before second stage reimplantation? *Arch Orthop Trauma Surg* 136:447–52. doi: 10.1007/s00402-015-2404-6 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
67. Holinka J, Windhager R (2016) Management von Protheseninfektionen. *Orthop* 45:359–374. doi: 10.1007/s00132-016-3247-8 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
68. Höll S, Rieckesmann B, Gosheger G, Daniilidis K, Dieckmann R, Schulz D (2012) Diagnostik und Therapie periprosthetischer Gelenkinfektionen in Deutschland – Eine Umfrage an 450 Kliniken und Vergleich mit der aktuellen Literatur. *Z Für Orthop Unfallchirurgie* 150:415–419. doi: 10.1055/s-0032-1314956 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
69. Honkanen M, Jämsen E, Karppelin M, Huttunen R, Lyytikäinen O, Syrjänen J (2017) Concordance between the old and new diagnostic criteria for periprosthetic joint infection. *Infection* 45:637–643. doi: 10.1007/s15010-017-1038-8 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
70. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, Cockerill FR (2001) Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *J Clin Microbiol* 39:4468–4471. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

71. Ingo J. Banke, Hans Gollwitzer, Rüdiger von Eisenharth-Rothe (2016) Synoviale Biomarker bei schmerzhafter Hüftendoprothetik. *OUP - Orthop Unfallchirurgische Prax* 339–341. doi: 10.3238/oup.2016.0339–0341 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
72. IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (2018) IQTIG Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2017 Knieendoprothesenversorgung Qualitätsindikatoren
73. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamäki J, Puolakka T, Konttinen YT (2009) Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop* 80:67–77. doi: 10.1080/17453670902805064 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
74. Jämsen E, Varonen M, Huhtala H, Lehto MUK, Lumio J, Konttinen YT, Moilanen T (2010) Incidence of Prosthetic Joint Infections After Primary Knee Arthroplasty. *J Arthroplasty* 25:87–92. doi: 10.1016/j.arth.2008.10.013 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
75. Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T (2016) Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 31:684–687. doi: 10.1016/j.arth.2015.09.053 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
76. Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL (2015) Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms? *J Arthroplasty* 30:912–918. doi: 10.1016/j.arth.2015.03.014 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
77. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA (2016) Periprosthetic joint infection. *Lancet* 387:386–94. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61798-0 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
78. Kendall RW, Duncan CP, Smith JA, Ngui-Yen JH (1996) Persistence of bacteria on antibiotic loaded acrylic depots. A reason for caution. *Clin Orthop* 273–280
79. Koh CK, Zeng I, Ravi S, Zhu M, Vince KG, Young SW (2017) Periprosthetic Joint Infection Is the Main Cause of Failure for Modern Knee Arthroplasty: An Analysis of 11,134 Knees. *Clin Orthop* 475:2194–2201. doi: 10.1007/s11999-017-5396-4 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
80. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y (2017) Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis: Risk factors for PJI following TJA. *Int Wound J* 14:529–536. doi: 10.1111/iwj.12640 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
81. Krenn V, Perino G, Krenn VT, Wienert S, Saberi D, Hügler T, Hopf F, Huber M (2016) Histopathologische Diagnostik von Gelenkendoprothesen-assoziierten Erkrankungen. *Hautarzt* 67:365–372. doi: 10.1007/s00105-016-3778-2 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

82. Krenn, Veit, Tiemann, Andreas H.H., Haasper, Carl Stellenwert der Histopathologie in der Diagnostik von muskuloskelettalen und periimplantären Gelenkinfektionen. *OUP - Orthop Unfallchirurgische Prax* 2017:608–614. doi: 10.3238/oup.2017.0608–0614 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
83. Kuehn K-D (2017) Management of periprosthetic joint infection: a global perspective on diagnosis, treatment options, prevention strategies and their economic impact, 1st edition. Springer Berlin Heidelberg, Springer New York, NJ, 978-3-662-54468-6
84. Kunutsor SK, Wylde V, Beswick AD, Whitehouse MR, Blom AW (2019) One- and two-stage surgical revision of infected shoulder prostheses following arthroplasty surgery: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 9:232. doi: 10.1038/s41598-018-36313-3 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
85. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg Am* 89:780–5. doi: 10.2106/JBJS.F.00222 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
86. Kusuma SK, Ward J, Jacofsky M, Sporer SM, Valle CJD (2011) What is the Role of Serological Testing Between Stages of Two-stage Reconstruction of the Infected Prosthetic Knee? *Clin Orthop Relat Res* 469:1002–1008. doi: 10.1007/s11999-010-1619-7 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
87. Lazarus MD, Cuckler JM, Schumacher HR, Ducheyne P, Baker DG (1994) Comparison of the inflammatory response to particulate polymethylmethacrylate debris with and without barium sulfate. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 12:532–541. doi: 10.1002/jor.1100120410 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
88. Lee YS, Chen AF (2018) Two-Stage Reimplantation in Infected Total Knee Arthroplasty. *Knee Surg Relat Res* 30:107–114. doi: 10.5792/ksrr.17.095 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
89. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Kunutsor SK, Foguet P, Porter M, Blom AW, National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man (2019) Risk factors associated with revision for prosthetic joint infection following knee replacement: an observational cohort study from England and Wales. *Lancet Infect Dis* 19:589–600. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30755-2 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
90. Lonner JH, Siliski JM, Della Valle C, DiCesare P, Lotke PA (2001) Role of knee aspiration after resection of the infected total knee arthroplasty. *Am J Orthop* 30:305–9
91. Lüdemann CM, Schütze N, Rudert M (2015) Diagnostik der infizierten Hüftendoprothese. *Oper Orthop Traumatol* 27:237–251. doi: 10.1007/s00064-015-0362-3 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
92. Marculescu CE, Cantey JR (2008) Polymicrobial Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome. *Clin Orthop* 466:1397–1404. doi: 10.1007/s11999-008-0230-7 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

93. Martínez-Pastor JC, Maculé-Beneyto F, Suso-Vergara S (2013) Acute infection in total knee arthroplasty: diagnosis and treatment. *Open Orthop J* 7:197–204. doi: 10.2174/1874325001307010197 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
94. Masters JPM, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP (2013) A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord* 14:222. doi: 10.1186/1471-2474-14-222 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
95. Militz M, Bühren V (2010) Wechsel infizierter Knie- und Hüftendoprothesen. *Chir* 81:310–320. doi: 10.1007/s00104-009-1842-5 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
96. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS (2000) Evaluation of Preoperative Cultures Before Second-stage Reimplantation of a Total Knee Prosthesis Complicated by Infection: A Comparison-group Study*. *J Bone Jt Surg-Am Vol* 82:1552–1557 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
97. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V (2009) Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology* 54:847–853. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
98. Mortazavi SMJ, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J (2011) Two-stage Exchange Arthroplasty for Infected Total Knee Arthroplasty: Predictors of Failure. *Clin Orthop* 469:3049–3054. doi: 10.1007/s11999-011-2030-8 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
99. Mühlhofer HML, Gollwitzer H, Lenze F, Feihl S, Pohlig F, von Eisenhart-Rothe R, Schauwecker J (2015) Periprothetischer Infekt des Hüftgelenks: Klinisches Vorgehen. *Orthop* 44:357–365. doi: 10.1007/s00132-015-3084-1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
100. Mühlhofer HML, Knebel C, Pohlig F, Feihl S, Harrasser N, Schauwecker J, von Eisenhart-Rothe R (2017) Synovial aspiration and serological testing in two-stage revision arthroplasty for prosthetic joint infection: evaluation before reconstruction with a mean follow-up of twenty seven months. *Int Orthop*. doi: 10.1007/s00264-017-3700-2 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
101. Mühlhofer HML, Pohlig F, Kanz K-G, Lenze U, Lenze F, Toepfer A, Kelch S, Harrasser N, von Eisenhart-Rothe R, Schauwecker J (2017) Prosthetic joint infection development of an evidence-based diagnostic algorithm. *Eur J Med Res* 22. doi: 10.1186/s40001-017-0245-1 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
102. Müller M, Trampuz A, Winkler T, Perka C (2018) Die ökonomische Herausforderung der zentralisierten Behandlung von Patienten mit periprothetischen Infektionen. *Z Für Orthop Unfallchirurgie* 156:407–413. doi: 10.1055/s-0044-100732 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
103. National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man (2016) NJR 14th Annual Report 2017
104. Newman JM, George J, Klika AK, Hatem SF, Barsoum WK, Trevor North W,

- Higuera CA (2017) What is the Diagnostic Accuracy of Aspirations Performed on Hips With Antibiotic Cement Spacers? *Clin Orthop Relat Res* 475:204–211. doi: 10.1007/s11999-016-5093-8 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
105. Ochsner P, Borens O, Bodler PM, Broger I, Eich G, Maurer T, Nötzli H, Seiler S, Suvá D, Trampuz A, Uçkay I, Vogt M, Zimmerli W (2016) *Infektionen des Bewegungsapparates Grundlagen, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie, überarbeiteter Nachdruck der 2. Auflage*. Eigenverlag swiss orthopaedics, Grandvaux, Grandvaux
 106. OECD (2010) Hip and knee replacement. In: *Health at a Glance: Europe 2010*. OECD Publishing, pp 96–97
 107. OECD (2012) Hip and knee replacement. In: *Health at a Glance: Europe 2012*. OECD Publishing, pp 86–87
 108. OECD (2014) Hip and knee replacement. In: *Health at a Glance: Europe 2014*. OECD Publishing, pp 80–81
 109. OECD (2016) Hip and knee replacement. In: *Health at a Glance: Europe 2016*. OECD Publishing, pp 172–173
 110. OECD (2019) Hip and knee replacement. In: *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*. OECD Publishing, Paris
 111. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR, Infectious Diseases Society of A (2013) Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:1–10. doi: 10.1093/cid/cis966 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 112. Ottink KD, Strahm C, Muller-Kobold A, Sendi P, Wouthuyzen-Bakker M (2019) Factors to Consider When Assessing the Diagnostic Accuracy of Synovial Leukocyte Count in Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect* 4:167–173. doi: 10.7150/jbji.34854 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 113. Parvizi J, Erkocak OF, Della Valle CJ (2014) Culture-negative periprosthetic joint infection. *J Bone Jt Surg Am* 96:430–6. doi: 10.2106/JBJS.L.01793 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 114. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF (2013) Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Jt J* 95-B:1450–1452. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 115. Parvizi J, Ghanem E, Sharkey P, Aggarwal A, Burnett RS, Barrack RL (2008) Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin Orthop Relat Res* 466:2628–33. doi: 10.1007/s11999-008-0471-5 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 116. Parvizi J, Tan T, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, Shohat N (2018) The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty*. doi: 10.1016/j.arth.2018.02.078 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 117. Parvizi J, Valle CJD (2010) *Aaos Clinical Practice Guideline: diagnosis and*

- treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 18:771–772
118. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG (2011) New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 469:2992–4. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 119. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, Puig L (2014) Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *J Infect* 69:35–41. doi: 10.1016/j.jinf.2014.03.002 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 120. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP, Puig L (2013) Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop* 471:3672–3678. doi: 10.1007/s11999-013-3200-7 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 121. Preininger B, Janz V, von Roth P, Trampuz A, Perka CF, Pfitzner T (2017) Inadequacy of Joint Aspiration for Detection of Persistent Periprosthetic Infection During Two-Stage Septic Revision Knee Surgery. *Orthopedics* 1–4. doi: 10.3928/01477447-20170411-04 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 122. Presterl E, Hajdu S, Lassnigg AM, Hirschl AM, Holinka J, Graninger W (2009) Effects of Azithromycin in Combination with Vancomycin, Daptomycin, Fosfomycin, Tigecycline, and Ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 53:3205–3210. doi: 10.1128/AAC.01628-08 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 123. Renner L, Perka C, Trampuz A, Renz N (2016) Therapie der periprothetischen Infektion. *Chir* 87:831–838. doi: 10.1007/s00104-016-0255-5 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 124. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A (2015) Sonikation in der Diagnostik periprothetischer Infektionen. *Orthop* 44:942–945. doi: 10.1007/s00132-015-3192-y (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 125. Renz N, Müller M, Perka C, Trampuz A (2016) Implantatassoziierte Infektion – Diagnostik. *Chir* 87:813–821. doi: 10.1007/s00104-016-0234-x (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 126. Renz N, Perka C, Trampuz A (2016) Management periprothetischer Infektionen des Kniegelenks. *Orthop* 45:65–71. doi: 10.1007/s00132-015-3217-6 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 127. Riemann, Johannes (2016) Ergebnisse der mikrobiologischen und histopathologischen Revisionsdiagnostik bei unklarem Endoprothesenversagen. Dissertation, Philipps-Universität Marburg
 128. Romanò CL, Khawashki HA, Benzakour T, Bozhkova S, del Sel H, Hafez M, Johari A, Lob G, Sharma HK, Tsuchiya H, Drago L (2019) The W.A.I.O.T. Definition of High-Grade and Low-Grade Peri-Prosthetic Joint Infection. *J Clin Med* 8:650. doi: 10.3390/jcm8050650 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

129. Saitoh Y, Setoguchi T, Yoshioka T, Nishi J, Tanimoto A, Komiya S (2018) Intraoperative evaluation of polymorphonuclear leukocyte during second-stage revision surgery promote overdiagnosis of persistent periprosthetic joint infection. *Acta Orthop Traumatol Turc* 52:191–195. doi: 10.1016/j.aott.2018.02.002 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
130. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L (2008) Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 47:1403–1409. doi: 10.1086/592973 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
131. Schwarz EM, Parvizi J, Gehrke T, Aiyer A, Battenberg A, Brown SA, Callaghan JJ, Citak M, Egol K, Garrigues GE, Ghert M, Goswami K, Green A, Hammond S, Kates SL, McLaren AC, Mont MA, Namdari S, Obrebsky WT, O'Toole R, Raikin S, Restrepo C, Ricciardi B, Saeed K, Sanchez-Sotelo J, Shohat N, Tan T, Thirukumaran CP, Winters B (2019) 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions. *J Orthop Res* 37:997–1006. doi: 10.1002/jor.24293 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
132. Sendi P, Müller AM, Berbari E (2018) Are All Joints Equal? Synovial Fluid Analysis in Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect* 3:258–259. doi: 10.7150/jbji.30491 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
133. Sessler DI, Imrey PB (2015) Clinical Research Methodology 1: Study Designs and Methodologic Sources of Error. *Anesth Analg* 121:1034–1042. doi: 10.1213/ANE.0000000000000815 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
134. 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 CA, Inaba Y, Jenny J-Y, Kjaersgaard-Andersen P, Lee M, Llinás A, Malizos K, Mont MA, Jones RM, Parvizi J, Peel T, Rivero-Boschert S, 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 (2019) 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* 34:S325–S327. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.045 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
135. Shukla SK, Ward JP, Jacofsky MC, Sporer SM, Paprosky WG, Della Valle CJ (2010) Perioperative Testing for Persistent Sepsis Following Resection Arthroplasty of the Hip for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty* 25:87–91. doi: 10.1016/j.arth.2010.05.006 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
136. Souvenir D, Anderson DE, Palpant S, Mroch H, Askin S, Anderson J, Claridge J, Eiland J, Malone C, Garrison MW, Watson P, Campbell DM (1998) Blood Cultures Positive for Coagulase-Negative Staphylococci: Antisepsis, Pseudobacteremia, and Therapy of Patients. *J Clin Microbiol* 36:1923–1926
137. Stewart PS, Costerton JW (2001) Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. *Lancet* 358:135–8
138. Tan TL, Gomez MM, Manrique J, Parvizi J, Chen AF (2016) Positive Culture

- During Reimplantation Increases the Risk of Subsequent Failure in Two-Stage Exchange Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 98:1313–1319. doi: 10.2106/JBJS.15.01469 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
139. Tande AJ, Patel R (2014) Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 27:302–345. doi: 10.1128/CMR.00111-13 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 140. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, Parvizi J (2018) Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing. *J Bone Joint Surg Am* 100:147–154. doi: 10.2106/JBJS.17.00434 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 141. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2020) The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. <http://www.eucast.org>
 142. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R (2004) Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 117:556–562. doi:10.1016/j.amjmed.2004.06.022 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 143. Trampuz A, Perka C, Borens O (2013) Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 138:1571–1573. doi: 10.1055/s-0033-1343280 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 144. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R (2007) Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357:654–663. doi: 10.1056/NEJMoa061588 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 145. Trampuz A, Widmer AF (2006) Infections associated with orthopedic implants. *Curr Opin Infect Dis* 19:349–356. doi: 10.1097/01.qco.0000235161.85925.e8 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 146. Trampuz, Andrej (2016) Vortrag: Infektionen in der Endoprothetik (http://www.op-symposium.ch/wa_files/Andrej_20Trampuz.pdf)
 147. Tsaras G, Maduka-Ezeh A, Inwards CY, Mabry T, Erwin PJ, Murad MH, Montori VM, West CP, Osmon DR, Berbari EF (2012) Utility of intraoperative frozen section histopathology in the diagnosis of periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 94:1700–1711. doi: 10.2106/JBJS.J.00756 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
 148. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB (1996) Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Jt Surg Am* 78:512–23
 149. Vielgut I, Sadoghi P, Wolf M, Holzer L, Leithner A, Schwantzer G, Poolman R, Frankl B, Glehr M (2015) Two-stage revision of prosthetic hip joint infections using antibiotic-loaded cement spacers: When is the best time to perform the second stage? *Int Orthop* 39:1731–1736. doi: 10.1007/s00264-015-2751-5

(zuletzt überprüft am 11.05.2020)

150. Weiß C (2013) Basiswissen Medizinische Statistik, 6. Auflage. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 978-3-642-34260-8
151. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T (2014) Hip and Knee Replacement in Germany and the USA. *Dtsch Arztebl Int* 111:407–416. doi: 10.3238/arztebl.2014.0407 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
152. Windsor RE, Insall JN, Urs WK, Miller DV, Brause BD (1990) Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications. *J Bone Joint Surg Am* 72:272–278
153. Wirtz DC (2011) AE-Manual der Endoprothetik. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 978-3-642-12889-9
154. Yoon H-K, Cho S-H, Lee D-Y, Kang B-H, Lee S-H, Moon D-G, Kim D-H, Nam D-C, Hwang S-C (2017) A Review of the Literature on Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Knee Surg Relat Res* 29:155–164. doi: 10.5792/ksrr.16.034 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
155. Zahar A, Hannah P (2016) Antibiotikazumischung zum Knochenzement beim septischen Prothesenwechsel. *Oper Orthop Traumatol* 28:138–144. doi: 10.1007/s00064-015-0424-6 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
156. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645–54. doi: 10.1056/NEJMra040181 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
157. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE (1982) Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 146:487–97
158. 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, Lorenzo D, Marston SB, Meermans G, Perez J, Ploegmakers JJ, Rosenberg A, C Simpfendorfer null, Thomas P, Tohtz S, Villafuerte JA, Wahl P, Wagenaar F-C, Witzo E (2014) Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 32 Suppl 1:S98-107. doi: 10.1002/jor.22553 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
159. Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, Chen AF, Della Valle CJ, Parvizi J (2013) Recurrent periprosthetic joint infection: persistent or new infection? *J Arthroplasty* 28:1486–1489. doi: 10.1016/j.arth.2013.02.021 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)
160. Zmistowski BM, Clyde CT, Ghanem ES, Gotoff JR, Deirmengian CA, Parvizi J (2017) Utility of Synovial White Blood Cell Count and Differential Before Reimplantation Surgery. *J Arthroplasty* 32:2820–2824. doi: 10.1016/j.arth.2017.03.068 (zuletzt überprüft am 11.05.2020)

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hüft- und Knieprothesenerstimplantationen/100.000 Einwohner im Jahr 2017 in ausgewählten OECD-Mitgliedsstaaten und im OECD-Durchschnitt	3
Abbildung 2: Erstimplantations- und Revisionseingriffe von Hüft- und Knieprothesen an deutschen Krankenhäusern	4
Abbildung 3: Unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild periprothetischer Kniegelenkinfektionen	9
Abbildung 4: Radiologische Aufnahmen periprothetischer Kniegelenksinfektionen ..	11
Abbildung 5: Operative Therapieverfahren und deren Indikationen	14
Abbildung 6: Ablauf unterschiedlicher operativer Therapieverfahren bei periprothetischer Gelenkinfektion	15
Abbildung 7: Intraoperativer Befund nach Entfernung des Femurschildes.....	16
Abbildung 8: Röntgenbilder eines artikulierenden Spacers	17
Abbildung 9: Durchführung der Patientenrekrutierung	21
Abbildung 10: Verteilung der Fälle zur Beantwortung der verschiedenen Fragestellungen.....	22
Abbildung 11: Vorgehen bei der Punktion eines mit Spacer versorgten Kniegelenkes innerhalb der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg.....	23
Abbildung 12: Kniegelenkpunktion über den anterolateralen Zugang	23
Abbildung 13: Arbeitsablauf der mikrobiologischen Diagnostik aus Gelenkpunktat ..	25
Abbildung 14: Aufbau einer ROC-Kurve.....	30
Abbildung 15: Darstellung des durch präoperative Punktion oder intraoperative Gewebeproben ermittelten Erregerspektrums bei der Diagnose der periprothetischen Kniegelenkinfektion	33
Abbildung 16: ROC-Kurve zur Ermittlung des optimalen Grenzwertes der synovialen Zellzahl hinsichtlich mikrobiologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation	36
Abbildung 17: ROC-Kurve zur Ermittlung des optimalen Grenzwertes der synovialen Zellzahl hinsichtlich histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation.....	40
Abbildung 18: Box-Plot-Darstellung der synovialen Zellzahl zwischen Fällen mit histopathologischer Infektpersistenz und Infekteradikation bei Reimplantation.....	41
Abbildung 19: Streudiagramm der Differenzen der synovialen Zellzahl zwischen Gelenkpunktionen vor Explantation und vor Reimplantation in Relation zur Zeit seit der Explantation	43

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien des International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection 2018.....	2
Tabelle 2: Keimspektrum periprotetischer Gelenkinfektionen	7
Tabelle 3: SLIM-Klassifikation periimplantärer Membranen nach Krenn und Morawietz	13
Tabelle 4: Bewertung der präoperativen Kultur aus Synoviapunktat unter mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation..	27
Tabelle 5: Bewertung der präoperativen Zellzahl im Synoviapunktat unter mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation..	28
Tabelle 6: Bewertung der präoperativen Kultur aus Synoviapunktat unter histopathologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation.....	28
Tabelle 7: Bewertung der präoperativen Zellzahl im Synoviapunktat unter histopathologischen Kriterien der Infektpersistenz bei der Reimplantation.....	29
Tabelle 8: Formeln zur Berechnung der biometrischen Kenngrößen	31
Tabelle 9: deskriptive Darstellung des Patientenkollektives	32
Tabelle 10: Ergebnisse der Synovialkulturen vor Reimplantation im Vergleich zu den mikrobiologischen Befunden bei Reimplantation	34
Tabelle 11: Ergebnisse der Synovialkulturen vor Reimplantation im Vergleich zu histopathologischen Befunden bei Reimplantation	35
Tabelle 12: Vergleich der zytologischen Synovia-Analysen vor Reimplantation mit mikrobiologischen Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation	36
Tabelle 13: Grenzwertermittlung der synovialen Leukozytenzahl anhand mikrobiologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation.....	37
Tabelle 14: Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation im Vergleich zu den Gewebekulturen bei Reimplantation	38
Tabelle 15: Mittelwerte der synovialen Zellzahl bei histopathologischer Infektpersistenz und Infekteradikation	38
Tabelle 16: Grenzwertermittlung der synovialen Leukozytenzahl anhand histopathologischer Kriterien der Infektpersistenz bei Reimplantation....	39
Tabelle 17: Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation im Vergleich zu histopathologischen Befunden bei Reimplantation bei einem Grenzwert von 450 Zellen pro Mikroliter	40
Tabelle 18: Ergebnisse der synovialen Zellzahl vor Reimplantation im Vergleich zu histopathologischen Befunden bei Reimplantation bei einem Grenzwert von 3250 Zellen pro Mikroliter	41
Tabelle 19: Veränderung der synovialen Zellzahl zwischen Explantation und diagnostischer Punktion.....	42

10. Abkürzungsverzeichnis

CT	Computertomographie
DTT	difficult-to-treat-Keim/Keime
DP	diagnostische Punktion
EPRD	<i>Endoprothesenregister Deutschland</i>
HPF	<i>high-power-field</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
KNS	Koagulase-negative Staphylokokken
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MSIS	<i>Musculoskeletal Infectious Society</i>
OECD	<i>Organisation for Economic Cooperation and Development</i>
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PGI	periprothetische Gelenkinfektion/Gelenkinfektionen
PMMA	Polymethylmethacrylat
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SE	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
SK	Synovia-Kultur
SOP	Standard-Operating-Procedure
SLZ	synoviale Leukozytenzahl

11. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. M. Rudert, meinem Doktorvater, gilt mein Dank für die freundliche Bereitstellung des Dissertationsthemas sowie seine Unterstützung während der Anfertigung der vorliegenden Arbeit.

Für die Betreuung dieser Dissertation danke ich Herrn Dr. med. M. Lüdemann und Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. C. Schoen. Ohne ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Herrn Dr. med. S. Bölch danke ich für die thematische und methodische Einarbeitung.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. P. Heuschmann und den Mitarbeitern des Institutes für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg. Insbesondere danke ich Frau V. Rücker (M.Sc.) für ihre geduldige Unterstützung und ziel-führenden Ratschläge bei allen statistischen Fragen.

Für die hilfreichen Informationen rund um die mikrobiologischen, histopathologischen und zytologischen Analysen danke ich Herrn Dr. med. T.T. Lãm aus dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, Herrn Dr. med. L. Haug aus dem Institut für Pathologie der Universität Würzburg und Frau C. Geyer aus dem klinischen Labor der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg.

Allen Korrekturleserinnen und -lesern danke ich für ihre konstruktive Kritik.

Von Herzen danke ich meiner Familie für die bedingungslose Unterstützung auf dem Weg durch Ausbildung und Studium.

12. Lebenslauf

aus datenschutzrechtlichen Gründen enthält die elektronisch veröffentlichte Version der Dissertation keinen Lebenslauf.