

**Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Rudert**

**Definitionen und Diagnostika
der periprothetischen Infektion**

Inaugural - Dissertation

**zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät**

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Viktoria Szewczykowski

aus Erlangen

Würzburg, Februar 2022

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Maximilian Rudert

Korreferent: apl. Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Christoph Schoen

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2022

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung – Die periprothetische Infektion	1
1.1	Epidemiologie	1
1.2	Pathophysiologie	2
1.2.1	Infektionsweg	2
1.2.2	Biofilm.....	3
1.2.3	Erregerspektrum.....	6
1.3	Diagnostik	7
1.3.1	C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit.....	7
1.3.2	Mikrobiologischer Erregernachweis aus Punktat oder intraoperativen Proben.....	8
1.3.3	Leukozytenzahl/Neutrophilen-Anteil in der Synovialflüssigkeit.....	10
1.3.4	Histopathologie.....	11
1.3.5	Blutkultur.....	12
1.3.6	Bildgebung.....	12
1.4	Therapie	14
1.4.1	Prothesenerhaltende Chirurgie - Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR)	14
1.4.2	Einzeitige Revision	15
1.4.3	Zweizeitige Revision	15
1.4.4	Salvage Prozeduren.....	16
1.5	Definitionen der Protheseninfektion	16
1.5.1	Klassifikationen	16
1.5.2	Definitionen	17
2	Fragestellung	19
3	Material und Methoden	20
3.1	Patientenkollektiv.....	20
3.2	Ethik.....	22
3.3	Untersuchte Parameter	22
3.3.1	Punktion.....	22
3.3.2	Intraoperative Proben und Befunde	23
3.3.3	Labor.....	23
3.3.4	Akute oder chronische Symptomatik.....	24
3.3.5	Antibiotikaeinnahme.....	24
3.4	Verschiedene Definitionen der periprothetischen Infektion.....	24
3.4.1	MSIS.....	25
3.4.2	ICM 2018.....	25
3.4.3	IDSA	28
3.4.4	PRO-Implant.....	28

3.5	Statistik	29
4	Ergebnisteil.....	31
4.1	Patientenkollektiv.....	31
4.2	Hauptfragestellungen	34
4.2.1	Korrelation zwischen der kulturellen Keimanzucht aus Punktionsmaterial und intraoperativem Material	34
4.2.2	PPI-Raten in Abhängigkeit der angewandten Definition.....	38
4.2.3	Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW der mikrobiologischen Punktionsanalyse	41
4.3	Spezielle Aspekte/weitere Ergebnisse.....	41
4.3.1	Leukozyten-Zahl im Punktat	41
4.3.2	CRP-Konzentration im Blut.....	46
5	Diskussion.....	51
5.1	Korrelation zwischen der kulturellen Keimanzucht aus Punktionsmaterial und intraoperativem Material	52
5.2	Abhängigkeit der angewandten Definition von der Diagnosestellung.....	53
5.3	Kultureller Keimnachweis aus der Punktion.....	58
5.4	Leukozytenzahl im Punktat.....	60
5.5	CRP-Konzentration im Blut.....	64
5.6	Neue Möglichkeiten der PPI-Diagnostik	67
5.7	Methodik	69
6	Zusammenfassung/Fazit	75
7	Literatur	76

Appendix

- I. ROC-Tabellen der Leukozytenzahl
- II. ROC-Tabellen der CRP-Konzentration
- III. Abkürzungsverzeichnis
- IV. Abbildungsverzeichnis
- V. Tabellenverzeichnis
- VI. Danksagung

1 Einleitung – Die periprothetische Infektion

1.1 Epidemiologie

Die periprothetische Infektion (PPI) ist eine seltene, aber schwerwiegende Komplikation, die nach Implantation einer Hüft-Total-Gelenkprothesen (H-TEP) auftreten kann (1, 2). Die Zahl der Primärimplantationen einer solchen H-TEP stieg in den vergangenen Jahren an (3). Dies liegt unter anderem an der alternden Bevölkerung, aber auch am erhöhten Anspruch der Gesellschaft auf Mobilität im Alter (4). Für das Jahr 2018 verzeichnet das Endoprothese Register Deutschland (EPRD) deutschlandweit 150.284 Primärimplantationen am Hüftgelenk (1). Versagt die H-TEP, so kann in Abhängigkeit von Ursache und klinischer Situation ein Wechsel der kompletten Prothese oder einzelner Bestandteile erforderlich sein (5, 6). Derartige Totalendoprothesen-Wechsel (TEP-Wechsel) am Hüftgelenk wurden im Jahr 2018 laut EPRD 17.081-mal durchgeführt (1). Eine der häufigsten Indikationen für eine solche Revision ist die Infektion der Prothese, die sogenannte PPI (1). Die Wahrscheinlichkeit einer PPI nach einer primären H-TEP-Implantation liegt bei unter 1-2% (7), im Revisionsfall steigt sie allerdings auf 4% an (8). Laut EPRD steht im Jahr 2018 als häufigste Komplikation nach einer H-TEP-Implantation die aseptische Implantat-Lockerung mit einem Anteil von 29,8% an erster Stelle, gefolgt von der PPI auf Rang zwei mit einem Anteil von 15,2% (1).

Infektionen an Hüftprothesen sollte besondere Beachtung geschenkt werden. Denn zum einen sind sie mit einer hohen Mortalität behaftet, wie aus einer Metaanalyse von Natsuhara et al. hervorgeht. Gemäß dieser Studie lag die 5-Jahres-Mortalität nach einer mittels zweizeitiger Operation behandelten PPI bei 21,12% (2). Zum anderen gehen mit ihr auch eine hohe Morbidität des Patienten, die Erfordernis einer komplexen antibiotischen Therapie und hohe Kosten für das Gesundheitssystem einher (7). So betragen beispielsweise laut einer Studie von Alp et al. die Kosten der Behandlung im Falle einer Infektion der Prothese mehr als dreimal so viel wie beim Vorliegen aseptischer Komplikationen (16.999 \$ vs. 5.937 \$ pro Behandlung) (9). Um den Betroffenen daher lange Leidensphasen und unnötige Operationen zu ersparen, ist eine Diagnostik erforderlich, auf Basis derer mit größtmöglicher Sicherheit eine Therapieentscheidung getroffen werden kann.

1.2 Pathophysiologie

1.2.1 Infektionsweg

Es sind drei Hauptinfektionswege der PPI beschrieben: Die intraoperative Übertragung, die hämatogenen Streuung ausgehend von einer Infektionsquelle an einer anderen Stelle des Körpers und die Infektion per continuitatem, also über das defekte Integument (7, 10–12).

Intraoperative Übertragung

Den häufigsten Kontaminationsweg stellt die Prothesen-Implantation bzw. -Revision selber dar (11, 13, 14). Solch einer perioperativen Keimübertragung liegen unterschiedliche Ursachen zu Grunde: Zum einen ist eine Kontamination über Instrumente, Handschuhe und periprothetisches Gewebe bzw. über die Haut des Patienten möglich, zum anderen können die Keime das Implantat jedoch auch über den Luftweg erreichen (10, 15, 16). Diese Art der PPI kann je nach übertragenem Erreger (s. unten) entweder bereits in den ersten Wochen postoperativ symptomatisch werden oder erst mit einer Verzögerung von mehreren Monaten bis Jahren (13). Ersteres ist typischerweise mit klassischen lokalen und systemischen Infektionszeichen verbunden: Von lokaler Rötung, Schwellung und Wundsekretion bis hin zu Fieber oder Sepsis ist dabei alles möglich (13, 17). Treten Beschwerden jedoch erst mit einer Verzögerung von etwa 3-36 Monaten auf, so ist das klinische Bild eher mild ausgeprägt (11). Es können sogar keinerlei klinische Infektionszeichen vorhanden sein (18).

Hämatogene Streuung

Eine weitere Möglichkeit der Erreger die Prothese zu erreichen, wird durch Aussaat eines primären Infektionsherdes über das Gefäßsystem geboten (19). Solch eine hämatogen übertragene Infektion kann zu jedem Zeitpunkt nach Prothesenimplantation zustande kommen, auch erst nach vielen Jahren (13, 19, 20). Klinisch manifestiert sie sich häufig akut und kann mit Fieber verbunden sein (20). Als Primärfokus kommen vor allem die Haut, die Atemwege, die Zähne, der Magen-Darm-Trakt, die Harnwege und das kardiovaskuläre System, wie etwa Herzklappen in Frage (20–22). Liegt der Verdacht einer hämatogen bedingten Infektion nahe, so ist es wichtig den Primärfokus der Infektion zu detektieren und zu behandeln (19). Blutkulturen sollten in einem

solchen Fall abgenommen werden, worauf unter Punkt 1.3.5. dieser Arbeit genauer eingegangen wird (23). Die Detektion von Streptokokkus pneumoniae lässt dann beispielsweise eher auf einen pulmonalen Infektionsherd und eine Infektion mit Escherichia coli eher auf einen urologischen Ursprung der Infektion schließen (11). Natürlich lassen aber vor allem die Anamnese des Patienten bzw. seine sorgfältige körperliche Untersuchung Rückschlüsse auf den primären Infektionsherd zu (13, 24). Je nach Quelle werden dem hämatogenen Übertragungsweg etwa 10-30% der Prothesen-Infektionen zugeschrieben (13, 25, 26).

Infektion per continuitatem

Infektiöse Prozesse in direkte Umgebung der Prothese, wie beispielsweise eine septische Arthritis oder eine Osteomyelitis, stellen einen weiteren Übertragungsweg dar (7). Ein solcher Übertragungsweg „per continuitatem“, also durch direkten Kontakt der Prothese zum Erreger, kann beispielsweise auch bei einer periprothetischen Fraktur mit Kontakt zur Außenwelt geschaffen werden (11). Auch postoperativ auftretende Wundheilungsstörungen spielen hier eine Rolle und können eine Infektion bis in die Tiefe des Gelenks verursachen (27).

1.2.2 **Biofilm**

Ein Biofilm ist ein an Oberflächen haftender, komplexer Verbund von Mikroorganismen, in welchem sich diese durch Produktion einer umschließenden extrazellulären Matrix abgrenzen (15).

Es wird angenommen, dass nach Prothesenimplantation ein sogenannter „race for the surface“ beginnt (28). Dabei konkurrieren Wirt und Erreger um die Besetzung der Prothesenoberfläche (28). Gewinnen die Wirtszellen, so wird die Oberfläche von körpereigenem Gewebe bedeckt und ihr Zugang für Erreger wird deutlich erschwert (28, 29). Sind jedoch die Erreger schneller, so können sie ohne größeren Aufwand die Oberfläche besiedeln und einen Biofilm ausbilden (29).

Das Vorhandensein von Fremdmaterial senkt die erforderliche Keimzahl für die Ausbildung einer Infektion deutlich (8, 30). So wird beispielsweise in einer von Zimmerli et al. durchgeführten Studie an Meerschweinchen gezeigt, dass sich die minimale Keimmenge von Staphylokokkus aureus, die für eine Infektion erforderlich

ist, durch das Vorhandensein eines Implantats um mehr als das 100.000-fache reduziert (30).

Hierfür ist eine in Implantat-Umgebung vorhandene Immunschwäche, die physikalischen und biologischen Effekten zugrunde liegt, verantwortlich (10). Durch die Implantation eines körperfremden Materials, wird eine lokale Entzündungsreaktion hervorgerufen, bei welcher vor allem Granulozyten als Vermittler fungieren (30, 31). Diese versuchen das Fremdmaterial zu phagozytieren, was ihnen jedoch nicht gelingt (32). Als Resultat dieser sogenannten „frustranen Phagozytose“ (32), kommt es schließlich über eine reduzierte Sauerstoffradikalen-Produktion, eine verminderte Degranulation und eine beeinträchtigte Enzymaktivität zu einer Dysfunktion der Granulozyten (31). Des Weiteren kann die Implantation des Fremdkörpers zu einer lokalen Überwärmung führen, welche mit Perfusionsstörungen des Knochens einhergeht und somit ebenfalls die Abwehrfähigkeit gegen Erreger schwächen kann (10).

In direkter Implantat-Umgebung gibt es zwei Formen, welche die Erreger annehmen können und zwischen welchen ein ständiger Wechsel besteht: die planktonische Form und die sessile Form (12, 33). Liegen die Keime planktonisch vor, so sind sie frei beweglich, betreiben einen aktiven Metabolismus und vermehren sich zügig (33). Durch Anheftung an das Implantat und Produktion eines Biofilms können sie in die sessile Form übergehen (34). In diesem Zustand sind die Erreger metabolisch unterschiedlich aktiv und befinden sich häufig in einer stationären Wachstumsphase (33).

Der Biofilm ist ein von den Bakterien selbst produziertes Milieu (35), in welchem diese eine funktionelle und organisatorische Einheit bilden (36). Er besteht unter anderem aus Proteinen, Polysacchariden und extrazellulärer DNA (15). Innerhalb der im Biofilm lebenden Erreger-Population können sich Subpopulationen entwickeln, die sich phänotypisch und genotypisch von ihrer ursprünglichen Population unterscheiden (15). Solche Subpopulationen können dann möglicherweise ganz eigene Strategien gegen Wirts- und Antibiotika-Angriffe entwickeln (15).

Es werden verschiedene Etappen der Biofilmbildung beschrieben. Zunächst müssen die Erreger sich an die körperfremde Oberfläche anheften (37). Dies wird durch

Adhäsionsfaktoren, wie spezielle zellwandassoziierte Proteine oder auch Polysaccharide vermittelt (10).

In einem nächsten Schritt kommt es zur Akkumulation (10). Die Erreger proliferieren und produzieren eine Matrix aus Polysacchariden, in welcher die Zellen in mehreren geordneten Schichten eingebettet sind (10, 38). Über Signalmoleküle, die zwischen den Zellen des Biofilms interagieren, wird ein sogenanntes „Quorum sensing“ ermöglicht (39). Dies ist ein Mechanismus, der aus vielen Einzelzellen eine große Einheit formt, die in der Lage ist die Größe der Population zu ermitteln und anschließend durch Genaktivierung bzw. -deaktivierung zu regulieren (10, 39).

Werden Nährstoffvorräte knapp, so wird die letzte Etappe eingeleitet – das Detachment (32). Dabei werden Erreger gezielt oder durch Scherkräfte aus dem Biofilm abgelöst (40). Sie nehmen dann wieder ihre planktonischen Eigenschaften an und können anderenorts erneut Kolonien bilden, zu einer Exacerbation der PPI führen oder aber auch systemische Infektionen oder Embolien verursachen (32, 41).

Bedeutung des Biofilms für Therapie und Diagnostik einer PPI

Die Biofilmbildung kann für den Mikroorganismus ein wichtiger Überlebensvorteil sein (42). Denn durch verschiedene Abwehrmechanismen kann sie die Bakterien sowohl vor der Wirtsabwehr, als auch vor Angriffen durch Antibiotika schützen (38, 43). Die extrazelluläre Biofilm-Matrix nimmt vielen Antibiotika die Möglichkeit überhaupt erst zu den Keimen zu gelangen (43). Zum einen, da die Antibiotika-Partikel zu groß sind um durch die Matrix zu diffundieren, zum anderen aufgrund von Abwehrenzymen in der Matrix, wie beispielsweise Beta-Laktamasen, welche die Antibiotika neutralisieren (40, 43). Antibiotika-Resistenzen, die manche Bakterien erst durch Austausch von Plasmiden innerhalb des Biofilms erlangen, sind eine weitere Abwehrstrategie (40, 43). Zudem gehen Bakterien im Biofilm in eine stationäre Phase über, in welcher sie vor Antibiotika, die für ihre Wirksamkeit auf ein Keimwachstum angewiesen sind, geschützt sind (40, 43).

Alle genannten Abwehr-Strategien legen dar, weshalb die vollständige Eradikation des Erregers eine große Herausforderung darstellt. Um selbst die Erreger zu erreichen, die der Prothese in Form des Biofilms direkt anhaften, hilft daher in vielen Fällen nur eine chirurgische Reinigung des infizierten Areals durch einen Totalendoprothesen- oder

Komponentenwechsel (4, 8, 32). Dieses chirurgische Vorgehen zielt eine möglichst vollständige Reduktion der Keimlast ab (38). Um verbliebene Bakterien abzutöten, kommt zusätzlich eine Antibiotikatherapie zum Einsatz (10). In seltenen Fällen kann ein Belassen der Prothese in Erwägung gezogen werden (23).

Um klinisch über die Reife des Biofilms zu urteilen, wird die Symptombdauer als entscheidendes Kriterium herangezogen. Dabei wird die Mindestdauer der Symptomatik für das Vorliegen eines reifen Biofilms je nach Quelle unterschiedlich angegeben. Viele setzen dabei auf eine Zeitspanne von 3-4 Wochen (13, 17, 44, 45).

Die gewählte Zeitspanne hat entscheidende therapeutische Konsequenzen: Liegt die Symptombdauer darunter, so wird üblicherweise von einem unreifen Biofilm ausgegangen und ein weniger invasives prothesenerhaltendes Vorgehen kann gewählt werden (13, 17, 45). Wird dieses Zeitintervall jedoch überschritten, so wird die Biofilmbildung als abgeschlossen angesehen und ein solches Verfahren als nicht erfolgsversprechend eingestuft (13, 17, 45).

Auch auf die Diagnostik der Protheseninfektion nimmt die Biofilmbildung großen Einfluss. Denn viele diagnostischen Verfahren zielen allein auf die Detektion planktonischer Bakterien ab, sodass deren Ergebnisse trotz vorliegender, biofilmassoziiertes Infektion unauffällig ausfallen können (15, 19, 46).

1.2.3 Erregerspektrum

Laut Corvec et al. sind die häufigsten Erreger periprothetischer Infektionen mit einem Anteil von 30-43% koagulase-negative Staphylokokken (7). Weitere Erreger sind Staphylokokkus aureus (12-23%), gramnegative Bakterien (10-17%), Streptokokken (9-10%), Enterokokken (3-7%), Anaerobier (2-4%) und Candida (1-3%). In 10-30% der Fälle lässt sich kein Mikroorganismus kultivieren und in 10-20% der Fälle liegt eine Mischinfektion vor (7).

Je nach Übertragungsweg und Symptombdauer sind unterschiedliche Erreger dominierend. So sind die intraoperativ übertragenen Infektionen mit akut einsetzender Symptomatik eher durch hochvirulente Erreger wie Staphylokokkus aureus oder aerobe gramnegative Bakterien bedingt (13, 22, 26). Dahingegen sind verzögert einsetzende

Low-grad-Infektionen desselben Übertragungswegs eher niedrigvirulenten Erregern zuzuschreiben (13). Wichtige Vertreter sind koagulase-negative Staphylokokken, wie *Staphylokokkus epidermidis* (13, 26, 47). Hämatogen bedingte Infektionen werden häufig durch *Staphylokokkus aureus* oder Streptokokken hervorgerufen (26). Eine Studie von Murdoch et al. legt dar, dass das Vorhandensein einer *Staphylokokkus aureus* Bakteriämie bei einem Patienten mit einliegender Prothese nicht selten auch tatsächlich zur Infektion der Prothese führt. Denn in 34% der Fälle der Studie ging die Infektion letztendlich auf die Prothese über (48).

1.3 Diagnostik

Das Auftreten der typischen Entzündungszeichen – dolor, rubor, tumor, calor und funktio leasa – in direkter Implantatumgebung lässt eine Infektion der Prothese vermuten (12, 23). Dennoch kann auch bei milder oder fehlender Symptomatik – besonders im Falle einer Infektion mit low-grade Erregern – ein Infektionsgeschehen nicht ausgeschlossen werden (12). Um den Verdacht einer PPI zu erhärten, beziehungsweise zu entlasten, sind weitere Untersuchungen nötig. Hierfür stehen verschiedene Tests zur Verfügung, die sich in ihrer Aussagekraft stark unterscheiden.

1.3.1 C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit

Infektionen gehören zu den möglichen Auslösern einer Akut-Phase Reaktion im Körper (49). Denn ausgehend von einem Infektionsfokus kommt es über die Einleitung einer Entzündungsreaktion zur Zytokin-Ausschüttung (49, 50). Zentrale Bedeutung für die Akut-Phase-Reaktion haben hierbei Interleukin-1, Tumornekrosefaktor-alpha und Interleukin-6 (49, 50). Diese bewirken unter anderem die Stimulation der Leber zur Produktion von Akut-Phase Proteinen (49). Das C-reaktive Protein (CRP) stellt ein solches Akut-Phase Protein dar und wird daher bei Entzündungsprozessen vermehrt produziert (51). Es hat diagnostisch große Bedeutung, da es die aktuelle Entzündungsaktivität widerspiegelt (49). Auch das Fibrinogen ist ein Akut-Phase Protein und weist somit im Infektionsfall erhöhte Konzentrationen im Blut auf, was für die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) von Bedeutung ist (49). Denn während sich im Normalfall sich die Erythrozyten durch negative Oberflächenladung abstoßen, wird dieser Effekt u.a. durch Fibrinogen reduziert, was eine BSG-Zunahme

zur Folge hat (49, 52). Damit ist die BSG ein indirektes Maß der Akut-Phase Reaktion (49).

Die Messung der Konzentration des CRP im Blut des Patienten und die Bestimmung seiner BSG können Hinweise auf ein Infektionsgeschehen geben (53). Dabei werden in der Literatur häufig Werte von über 30 mm/h für die BSG und über 1,0 mg/dl für die CRP-Konzentration als Grenzwerte eingesetzt, bei deren Überschreiten der Verdacht einer Protheseninfektion gestellt oder erhärtet werden kann (54). Berbari et al. beschäftigen sich in einer Metaanalyse mit der Frage, welche Serum-Marker eine Protheseninfektion wie gut widerspiegeln können. Dabei wurden 30 Studien mit insgesamt 3909 Patienten in die Analyse eingeschlossen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der CRP-Wert eine Sensitivität von 88%, während die BSG eine Sensitivität von 75% erreicht. Die Spezifitäten lagen bei 74% für den CRP-Wert und bei 70% für die BSG (55).

Sind die Werte sowohl für die BSG als auch für die CRP-Konzentration unauffällig, so ist eine Infektion zwar unwahrscheinlich (56), doch gerade im Falle einer Low-grade Infektion, können BSG und CRP-Wert, sowie andere Biomarker einer Entzündung, unauffällig sein (7, 11). Es gilt auch zu bedenken, dass in der direkten postoperativen Phase die Grenzwerte nicht gelten können, da zu diesem Zeitpunkt die Entzündungsparameter typischerweise auch ohne vorliegenden Infekt erhöht sind (57).

1.3.2 Mikrobiologischer Erregernachweis aus Punktat oder intraoperativen Proben

Der mikrobiologische Nachweis von Erregern aus der Gelenkflüssigkeit bzw. aus intraoperativ entnommenen Gewebeproben wird oft als Goldstandard in der Diagnostik von Protheseninfektionen angesehen (19).

Präoperative Punktion von Synovialflüssigkeit

Die Gelenkflüssigkeit kann präoperativ mittels Aspiration gewonnen werden. Oberflächliche Abstriche sollten nicht verwendet werden (7). Verschiedene Studien zur Einschätzung der Aussagekraft der mikrobiologischen Synovialuntersuchung ergaben Sensitivitäten zwischen 60% und 86% und Spezifitäten zwischen 88% und 100% (58–

65). Eine Metaanalyse von Qu et al., in welcher 3332 Patienten einbezogen waren, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Hier erreichte die mikrobiologische Analyse des Punkts eine Sensitivität von 72% und eine Spezifität von 95% (66).

Intraoperative Probenentnahme

Um die Wahrscheinlichkeit der Detektion einer vorhandenen Infektion zu maximieren, wird empfohlen mindestens drei – optimalerweise fünf - Proben intraoperativ zu entnehmen und mikrobiologisch zu untersuchen (7, 19, 23). Außerdem fordern einige aktuelle Definitionen der PPI - je nach Keimspezies - einen Keimnachweis in mehreren Proben, um so die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination zu reduzieren (7, 23, 67–69). Demzufolge erschweren wenige Probenentnahmen die Erfüllung der Diagnosekriterien einer PPI (23, 69). Dieser Diagnostik werden in unterschiedlichen Studien Sensitivitäten von 75% bis 94% und Spezifitäten zwischen 92% und 100% zugeschrieben (54, 56, 62, 63, 65, 70, 71).

Einflüsse auf das mikrobiologische Ergebnis

Eine ausreichend lange Bebrütungszeit von 14 Tagen ist bedeutend, um auch langsam wachsende Keime zu detektieren (24, 72). Außerdem sollte der Patient 14 Tage vor der Abnahme des Untersuchungsmaterials keine Antibiotika eingenommen haben (23, 45). Diese können die planktonischen Erreger abtöten, während die Erreger, die der Prothese in Form eines Biofilms anhaften, überleben könnten (19). Doch selbst wenn die genannten Bedingungen eingehalten werden, werden aufgrund der Biofilmbildung die Erreger durch die Punktion bzw. durch intraoperativ entnommene Proben häufig nicht erreicht, was zu falsch negativen Ergebnissen führen kann (15, 18, 46). Auch das Anspülen des Gelenks bzw. die Gabe eines Lokalanästhetikums bei der Punktion können Ursache für falsch negative Resultate sein und sollten daher – wenn möglich - unterlassen werden (16, 38, 73). Das Anspülen nämlich führt zu einer Reduktion der Keimkonzentration, während die Gabe eines Lokalanästhetikums durch potenziell bakterizide Effekte die Diagnostik behindert (16, 38, 73). Weitere Einflussfaktoren auf das Ergebnis mikrobiologischer Untersuchungen - und damit auch mitverantwortlich für die Streuung der Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Diagnostik in der Literatur - stellen Transportzeit, verwendetes Kulturmedium, Ansprüche des Erregers und die

Menge des Probenmaterials dar (13, 16, 45). Im Falle der Punktion sollte mindestens 1 ml Synovialflüssigkeit aspiriert werden (73, 74). Eine im Jahr 2020 von Rockov et al. veröffentlichte Studie empfiehlt sogar die Punktion größerer Mengen. Sie deckt auf, dass die Wahrscheinlichkeit für übereinstimmende Ergebnisse in präoperativer Punktion und intraoperativer Probe von der Menge punktierter Synovialflüssigkeit abhängt und kommt zu dem Ergebnis, dass eine Mindestmenge von 3,5 ml punktiert werden sollten. Im Falle langsam wachsender Erreger empfiehlt die Studie sogar Mindestmengen von 12,5 ml (75).

Eine mögliche Ursache für falsch positive Ergebnisse stellt die Kontamination von Proben dar (16, 74). Besonders der Nachweis eines Keimes in nur einer einzigen Probe muss daher hinterfragt werden und wird in Abhängigkeit der Keimspezies in vielen aktuellen Definitionen der Protheseninfektion ohne das Vorliegen weiterer Kriterien einer Infektion der Prothese nicht als solche gewertet (23, 44, 69).

1.3.3 Leukozytenzahl/Neutrophilen-Anteil in der Synovialflüssigkeit

Die PPI kann zu einer Erhöhung der Leukozytenzahl und des Anteils an Granulozyten in der Synovialflüssigkeit führen (76). Neben der mikrobiologischen Untersuchung lässt das Punktat daher auch durch Bestimmung dieser beiden Parameter auf ein Infektionsgeschehen schließen. Unterschiedliche Grenzwerte der PPI wurden wiederholt im Sinne einer Empfehlung publiziert. Über die letzten Jahre wurden die Zellzahlen dabei sukzessiv gesenkt: So empfiehlt beispielsweise eine von Schinsky et al. im Jahr 2008 veröffentlichte Studie Werte von 4200 Leukozyten/ μl als Cut-off Wert für die PPI-Diagnostik. Bei diesem Wert erzielten sie in ihrer Studie eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 93% für die Bestimmung der Leukozyten-Zellzahl aus Hüftgelenkspunktionen (56). Die Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik empfiehlt dagegen in einer aktuellen Veröffentlichung aus dem Jahr 2020 eine Grenzwertsenkung auf 1500 Leukozyten/ μl (77).

Um einen Überblick über den Nutzen der synovialen Zellanalyse zu verschaffen, führten Qu et al. eine Metaanalyse durch, welche 15 Studien aus verschiedenen Ländern zu diesem Thema untersucht. Dabei konnten auf diese Weise insgesamt 2787 Patienten in die Analyse einbezogen werden, die entweder von einer Knie- oder von einer Hüft-TEP Infektion betroffen waren. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Bestimmung der

Leukozytenzahl in der gesamten Studienpopulation eine durchschnittliche Sensitivität von 88% erreicht, während die Spezifität bei 93% liegt. Für die Bestimmung des Anteils neutrophiler Granulozyten in der Synovia ergab sich eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88%. Dabei waren in den 15 Studien die Grenzwerte zur Infektionsdiagnostik für die Leukozytenzahl bzw. für den Anteil Neutrophiler Granulozyten sehr variabel (Leukozytenzahl: 1100/ μ l - 50000/ μ l; Granulozytenanteil: 60% - 89%) (78). Eine weitere 1155 Fälle umfassende Metaanalyse von Fine et al. ermittelt für die Zellzahl im Punktat eine Sensitivität von 89,5% und eine Spezifität von 85,8% (79).

1.3.4 Histopathologie

Intraoperativ können periprothetische Membranen entnommen und anschließend histopathologisch untersucht werden. Die Beurteilung des Befundes lässt sich anhand der Klassifikation nach Morawietz auf der einen Seite, sowie nach der Anzahl polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN) pro High-Power-Field (HPF) auf der anderen Seite dokumentieren (80, 81). Im Falle der Klassifikation nach Morawietz sind dabei verschiedene Aspekte – inklusive der PMN pro HPF selbst - entscheidend für die Klassifikation einer Probe. Vier unterschiedliche histologische Typen nach Morawietz et al. werden unterschieden und nachfolgend vorgestellt (80).

Typ I ist der abriebinduzierte Typ, bei welchem der vermehrte Nachweis mit Partikeln gefüllter Makrophagen und multinukleärer Riesenzellen klassifikationsentscheidend ist. Bei Typ II handelt es sich um den infektiösen Typ. Entscheidend für diese Klassifikation ist dabei die Zahl nachgewiesener neutrophiler Granulozyten. Hierbei stützen sich Morawietz et al. in ihrer Studie auf die Ergebnisse eines von Pandey et al. veröffentlichten Papers, in welchem dem Nachweis von mindestens einem neutrophilen Granulozyten je pro HPF bei 400-facher Vergrößerung eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 97% für die PPI-Diagnostik zugesprochen wird (81). In aktuelleren Veröffentlichungen finden jedoch höhere Grenzwerte Anwendung (16, 69, 82, 83). So legt Morawietz selbst in einer von unter anderen ihm veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2009 nahe, dass der optimale Grenzwert für die Unterscheidung eines aseptischen von einem septischen Geschehen bei 23 Neutrophilen pro 10 HPF liegen sollte (83).

Bei Typ III handelt es sich um den sogenannten Mischtyp, welcher sowohl Merkmale des Abrieb-, als auch des Infektions-Typs aufweist.

Typ IV – der sogenannte Indifferenztyp – zeichnet sich durch ein zellarmes, kollagenfaserreiches histopathologisches Bild aus.

Sowohl der infektiöse Typ (Typ II), als auch der Mischtyp (Typ III), unterstützen somit die Diagnose der Protheseninfektion (80).

Unter Anwendung der Morawietz-Klassifikation erzielt eine Studie von Müller et al. für die histopathologische Diagnostik eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 92% (71).

1.3.5 Blutkultur

Die Abnahme von Blutkulturen nimmt in der Diagnostik infektiöser Erkrankungen einen bedeutenden Stellenwert ein, so auch bei der PPI – insbesondere bei Verdacht auf einen hämatogenen Kontaminationsweg des Implantats (19). Liegt ein solcher Verdacht nahe, so sollten Blutkulturen gewonnen werden (19, 23). Eine Studie von Rakow et al. aus dem Jahr 2018 zeigt auf, wie wichtig die Abnahme von Blutkulturen ist. Diese Studie umfasst 105 Patienten, die retrospektiv ermittelt wurden und bei denen eine hämatogen bedingte PPI angenommen wurde. Eine Abnahme von Blutkulturen erfolgte bei 67% dieser Patienten. Die gewonnenen Blutkulturen ergaben dabei zu 61% den Nachweis eines Pathogens. Dies lässt die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die Abnahme von Blutkulturen ein wichtiges diagnostisches Mittel der PPI sein kann und dass sie zusammen mit der Analyse des Punktats zu einer präzisen präoperativen Erregerdiagnostik beiträgt (84).

1.3.6 Bildgebung

Röntgenbilder können als orientierende Wegweiser genutzt werden, um Komplikationen an der Hüftprothese zu erkennen und um deren Ursachen gegebenenfalls bereits Diagnosen zuzuordnen (85). Mehrere Röntgenbilder, die seit der Primärimplantation erstellt wurden, sollten hierbei im zeitlichen Verlauf verglichen werden, um Schlussfolgerungen ziehen zu können (85). Periprothetische Osteolysen und Lockerungssäume können auf eine Infektion der Prothese hindeuten (4). Auch

heterotope Ossifikationen lassen eine Infektion vermuten (19). Allerdings ist eine klare Unterscheidung zwischen Infektion und aseptischem Geschehen nicht möglich (19).

Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) erweisen sich bisher aufgrund von Artefakten durch die Metallimplantate als ungeeignete Hilfsmittel der Infektionsdiagnostik von Prothesen (4). Der Einsatz metallreduzierender Sequenzen – sogenannte Metal artefact reduction Sequences (MARS) - im MRT hat jedoch die Qualität der Bildgebung bei einliegender Prothese deutlich verbessert, sodass bei vielen verschiedenen Indikationen im Zusammenhang mit Hüftprothesen eine solche Bildgebung sinnvoll sein kann (86). Dennoch werden weder CT noch MRT routinemäßig bei bestehendem Verdacht auf eine Protheseninfektion durchgeführt (23, 87), sondern spielen nur in Ausnahmefällen eine Rolle. So können sie beispielsweise im Falle einer abszedierenden Infektion dessen Ausmaß darstellen und somit die Planung von Punktion und Prothesenrevision beeinflussen (19, 47).

Nuklearmedizinische Verfahren, wie die 3-Phasen-Skelettszintigraphie geben metabolische Aktivitätszustände wieder (88, 89). Dennoch wird auch die 3-Phasen-Skelettszintigraphie nicht routinemäßig zur Infektionsdiagnostik empfohlen (23). Denn sie ist zwar durch hohe Sensitivitäten gekennzeichnet, die Spezifität der Untersuchung ist jedoch gering und kann in der Regel Infektionen nicht von aseptischen Vorgängen unterscheiden (88). So können neben Protheseninfektionen beispielsweise auch physiologische Umbauprozesse, Prothesenlockerungen und Frakturen erhöhte Aktivitäten in der Skelettszintigraphie aufweisen (88). Besonders in den ersten ein bis zwei Jahren nach Primärimplantation ist die PPI-Diagnostik mittels Skelettszintigraphie mit einer hohen Anzahl an falsch positiven Ergebnissen behaftet (90, 91). Denn in dieser Zeitspanne sind physiologische Umbauprozesse häufig verantwortlich für szintigrafische Auffälligkeiten und lassen sich nicht von infektiösen Prozessen unterscheiden (90).

Eine Studie von Nagoya et al. untermauert jedoch, dass die Skelettszintigraphie gute Ergebnisse sowohl zum Nachweis, als auch zum Ausschluss einer Infektion aufweisen kann, wenn die Operation bereits mehrere Jahre zurück liegt. In der Studie erhielten Patienten durchschnittlich 8,5 Jahre postoperativ eine Skelettszintigraphie. Sie lieferte

im Hinblick auf die Diagnostik der Protheseninfektion eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 90% (92).

Problematisch bleibt jedoch bei alleinigem Einsatz der Skelettszintigraphie die Unterscheidung zwischen infektiös bedingten und aseptischen Prozessen, wie Prothesenlockerungen (88, 93). Für diesen Zweck werden neuere szintigrafische Verfahren teils ergänzend, teils ersetzend eingesetzt (93). Nennenswert sind hierbei besonders zwei Verfahren. Zum einen die Leukozyten-Szintigraphie, bei welcher Leukozyten des Patienten entnommen, radiologisch markiert und schließlich zur szintigrafischen Analyse reinjiziert werden (89). Zum anderen gibt es noch die Antigranulozytenszintigraphie, bei welcher radioaktiv markierte monoklonale Antikörper gegen humane Granulozyten eingesetzt werden, um Infektionen zu detektieren (89). Ein auffälliger Befund sollte eine Punktion zum Keimnachweis, sowie zur weiteren Verdachtserhärtung nach sich ziehen. (89)

1.4 Therapie

Die Diagnosestellung einer PPI zieht mehrere mögliche Therapieoptionen nach sich. Dabei ist neben einer erregeradaptierten Antibiotikatherapie zusätzlich ein chirurgisches Vorgehen von Nöten (94). Dieses reicht von prothesenerhaltender Chirurgie über ein- oder zweizeitige Revisionsverfahren bis hin zur Amputation (38).

1.4.1 Prothesenerhaltende Chirurgie - Debridement, antibiotics and implant retention (DAIR)

Im Falle einer akuten Protheseninfektion ohne reifen Biofilm kann ein prothesenerhaltendes Vorgehen – das sogenannte DAIR (Debridement, antibiotics and implant retention) - gewählt werden (23, 45, 94). Hierbei wird ein Debridement des Gelenks durchgeführt und eventuell ein Austausch mobiler Komponenten vorgenommen (4). Dieses chirurgische Vorgehen sollte allerdings nur gewählt werden, wenn die Symptomatik seit weniger als drei Wochen besteht und die Prothese stabil verankert ist (8, 11, 23, 45). Des Weiteren müssen angemessene Weichteilverhältnisse vorliegen, d.h. unter anderem, dass kein Fistelgang oder Abszess vorliegen darf (8, 11, 23, 45). Außerdem muss eine erregerspezifische, biofilmsensible Antibiotikatherapie zur Verfügung stehen (8, 11, 23, 45). In Ausnahmefällen kann dieser Ansatz auch bei

Patienten eingeschlagen werden, die zwar die genannten Voraussetzungen nicht erfüllen, bei denen aber andere Verfahren zu riskant wären (23).

1.4.2 Einzeitige Revision

Das einzeitige Revisionsverfahren umfasst die Entfernung der infizierten Prothese sowie - nach ausführlichem Debridement – direkt die Reimplantation einer neuen Prothese (8). Auch hier ist es wichtig, dass die Weichteilverhältnisse angemessen sind und dass sich der Erreger durch ein biofilmaktives Antibiotikum adäquat behandeln lässt (8). Gegenüber der zweizeitigen Chirurgie hat der einzeitige Wechsel mit direktem Einbau einer neuen TEP den Vorteil, dass sie mit geringeren Kosten verbunden ist und dass nur eine Operation erforderlich ist, was die Morbidität dank der schnelleren Mobilisation reduzieren kann (95, 96).

1.4.3 Zweizeitige Revision

Die zweizeitige Revision wird als Goldstandard bei der Behandlung von chronischen Protheseninfektionen mit reifem Biofilm angesehen (87). Bei diesem Verfahren wird die Prothese zunächst entfernt und ein Debridement durchgeführt (8). Im Anschluss wird ein Platzhalter aus Zement eingesetzt, welchem Antibiotika beigemischt werden können (8, 11). Dieser wird dann nach einem Intervall von ca. 2-12 Wochen durch eine neue Prothese ersetzt (8, 11, 13).

Um das zweizeitige Verfahren dem einzeitigen gegenüberzustellen, wurde von Wolf et al. eine Metaanalyse mit 876 Patienten durchgeführt, von denen 321 eine zweizeitige Revision erhielten und 576 Patienten die einzeitige. Es kam bei 6,5% der Patienten, die dem zweizeitigen Verfahren unterzogen wurden, postoperativ zu einem Infektionsrückfall. Bei den einzeitigen Wechseloperationen waren 12,3% von einer Reinfektion betroffen. Allerdings können insgesamt dennoch nur 78,2% der zweizeitigen und 71,9% der einzeitigen Verfahren als erfolgreich eingestuft werden, da in den übrigen Fällen neben der Reinfektion andere Problematiken, wie beispielsweise mechanische Beschwerden, sowie auch Todesfälle auftraten. Insgesamt nahmen 2,5% der zweizeitig operierten, sowie 0,5% der einzeitig operierten Fälle einen letalen Ausgang (97).

Da der Eradikationserfolg bei der einzeitigen Revision nicht so erfolgsversprechend ist wie bei dem zweizeitigen Revisionsverfahren (97), wird letzteres - insbesondere bei Vorliegen komplizierter Weichteilverhältnisse - bevorzugt gewählt (45, 96).

1.4.4 Salvage Prozeduren

Die Prothese wird in manchen Fällen auch entfernt, ohne dass ein Ersatz in Form eines Platzhalters oder einer neuen Prothese eingesetzt wird (23). Darauf folgt also ein prothesenfreies Intervall, das als Girdlestone-Situation bezeichnet wird (98). Dies kann ein dauerhafter Zustand sein oder aber eine vorübergehende Zwischenlösung, bei der die Prothese nach einiger Zeit wiedereingesetzt wird (98). Ein solches Vorgehen kann bei immunsupprimierten Patienten, Patienten mit aktivem intravenösem Drogenkonsum und bei Patienten, die im Falle eines Prothesenersatzes nicht von ihrer Mobilität profitieren könnten, von Nöten sein (45). Auch hochresistente Erreger, eine schlechte Knochensituation oder Komorbiditäten des Patienten können ein solches Vorgehen rechtfertigen (23, 98). In extremen Fällen muss eine Amputation durchgeführt werden (23, 38).

Falls Vorerkrankungen des Patienten, funktionell geringe Erfolgsaussichten oder seine fehlende Einwilligung ein chirurgisches Vorgehen verhindern, kann außerdem eine alleinige dauerhafte Antibiotikatherapie in Erwägung gezogen werden (47, 87).

1.5 Definitionen der Protheseninfektion

1.5.1 Klassifikationen

1.5.1.1 Chronische vs. Akute Infektion

Eine Möglichkeit die Infektion einer Prothese zu klassifizieren ergibt sich durch die Symptombdauer. Mit dieser hängt – wie zuvor unter Punkt 1.2.2. bereits ausgeführt – die Reife des Biofilms zusammen. Je kürzer die Infektionsdauer, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass noch kein Biofilm vorliegt (17). Dabei setzen viele Quellen auf ein Zeitfenster von drei bis vier Wochen: treten die Beschwerden innerhalb von drei bis vier Wochen nach Primärimplantation auf, bzw. beträgt die Symptombdauer bei hämatogen bedingten Infekten weniger als drei Wochen, so wird die Infektion als akut

klassifiziert. Liegen diese Bedingungen nicht vor, wird die Infektion als chronisch gewertet (13, 17, 45, 94, 99).

1.5.1.2 Tsukayama

Eine weiteres Klassifikationskonzept der PPI stellen Tsukayama et al. in einer 1996 publizierten Studie vor. Sie teilen dort Patienten abhängig von Symptombdauer, Übertragungsweg und Diagnostik in eine der folgenden vier Kategorien ein (44):

- I. Intraoperativer Keimnachweis bei aseptischer Wechseloperation
- II. Frühinfekt: Entwicklung innerhalb von einem Monat postoperativ
- III. Spätinfekt: Entwicklung nach über einem Monat postoperativ
- IV. Akute hämatogene Infektion

Es sollte beachtet werden, dass in die erstgenannte Kategorie Patienten fallen, die wegen einer aseptischen Indikation revidiert wurden. Bei diesen Patienten ergab sich erst aus den intraoperativ entnommenen Proben mit positiver Erregeranzucht die Diagnose der Infektion (44).

1.5.2 Definitionen

Der Fokus bei den Definitionen liegt im Gegensatz zu den Klassifikationssystemen darauf, die PPI überhaupt zu erkennen. Ein starker Konsens für die Definition einer PPI besteht dabei jedoch nicht (67, 100). Somit ließ sich bis zum jetzigen Zeitpunkt kein Goldstandard für die PPI-Diagnose herauskristallisieren. Das hat zur Konsequenz, dass verschiedene Definitionen Anwendung finden.

Es gibt verschiedene Fachgesellschaften, die sich mit der Protheseninfektion beschäftigen und Vorschläge für solche Definitionskonzepte der Protheseninfektion liefern.

Diese Fachgesellschaften sollen in den hier nachfolgenden Unterpunkten vorgestellt werden. Im Material- und Methodenteil werden dann ihre Definitionen mit den jeweiligen Konstellationen an erforderlichen Kriterien dargelegt.

1.5.2.1 MSIS

Bei der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) handelt es sich um eine 1989 gegründete Institution, die sich mit der Erforschung und den Fortschritten im Bereich

der muskuloskelettalen Infektionen beschäftigt. In den jährlich stattfindenden Meetings, werden neuste Errungenschaften rund um das Thema präsentiert. Dabei verfolgt die MSIS drei übergeordnete Ziele: Die Weiterbildung von Klinik- und Forschungspersonal, die Weiterbildung der Öffentlichkeit und das Beibehalten und Vorantreiben professioneller Standards, um Patienten mit muskuloskelettalen Infektionen die bestmögliche Versorgung zu gewährleisten (101).

1.5.2.2 ICM

Das International Consensus Meeting (ICM) beschäftigt sich ebenfalls mit Erkrankungen rund um das muskuloskelettale System. Erstmals im Jahr 2013 abgehalten, fand das zweite Treffen 2018 in Philadelphia statt. Weltweit über 800 Stellvertreter aus verschiedenen Disziplinen der Orthopädie wurden für die Ausarbeitung des Treffens einbezogen. Sie benannten Fragestellungen, setzten sich dann im Sinne einer kommentierten Entscheidungsfindung mit den als wichtig ermittelten Themen auseinander und trugen auf diese Weise elementar zu den Ergebnissen des ICMs bei (102).

1.5.2.3 IDSA

Die Infection Disease Society of America (IDSA) besteht seit 1963. Klein angefangen umfasst sie heute über 12.000 Mitglieder, welche rund um den Bereich infektiöser Erkrankungen tätig sind. Sie haben das Ziel die Gesundheit des Einzelnen und die der ganzen Gesellschaft zu verbessern, indem sie Forschungs- und Präventionsarbeiten infektionsbedingter Erkrankungen vorantreiben (103).

1.5.2.4 PRO-Implant

Die PRO-Implant-Foundation ist eine 2013 von Andrej Trampuz gegründete Institution mit Sitz in Berlin. Sie verfolgt das übergeordnete Ziel die Gesundheit und Lebensqualität von Patienten mit Protheseninfektionen zu verbessern. Dies wollen sie erreichen indem sie neben der Förderung von Lehre und Forschung auch den internationalen Austausch zu diesem Thema vorantreiben (104).

2 Fragestellung

Hinsichtlich Diagnose und Definition der PPI werden unterschiedliche Auffassungen vertreten. Die Biofilmbildung der Keime macht die PPI zu einer extrem schwer zu diagnostizierende Erkrankung.

Der Fokus dieser Arbeit soll auf der Korrelation der Keimanzucht zwischen Punktionsmaterial und intraoperativem Material liegen: Wie gut kann durch die Punktion bereits präoperativ erfolgreich der intraoperative Befund vorhergesagt werden?

Ein weiterer Schwerpunkt soll auf der Gegenüberstellung der PPI-Definitionen von MSIS (69), ICM (67), IDSA (23) und PRO-Implant (68) liegen. Es soll ermittelt werden, wie viele Patientenfälle je nach Definition eine PPI-Diagnose erhalten, um die Frage zu beantworten, ob die angewandte Definition die Prävalenz der PPI beeinflussen könnte.

Des Weiteren sollen Sensitivitäten, Spezifitäten, positiv und negativ prädiktive Werte der Punktion ermittelt werden, sowohl bezüglich der Mikrobiologie, als auch für die Leukozytenzahl. Der Zellzahl des Punktats wird in der Literatur große Bedeutung zugesprochen, dennoch gibt es keine klaren Grenzwerte. Daher sollen in dieser Arbeit eigene Schlüsse über Grenzwerte der Leukozytenzahl gezogen werden. Zuletzt soll auch untersucht werden, inwiefern die CRP-Konzentration im Blut des Patienten für die PPI-Diagnostik relevant ist.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Zur Behandlung der Fragestellung dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von Patienten, die an einer bereits einliegenden H-TEP im König-Ludwig-Haus (KLH) operiert worden sind, erhoben. Der Zeitraum der untersuchten Fälle erstreckte sich von Mai 2012 bis Dezember 2019.

Die Aufnahme eines Patienten in die Studie erforderte die Erfüllung verschiedener Einschlusskriterien. Welche Fälle auf diese Kriterien hin untersucht wurden, wurde durch den Prozedurenschlüssel 5-821 „Revision, Wechsel und Entfernung einer Endoprothese am Hüftgelenk“, sowie durch den ICD Code T84 „Komplikationen durch orthopädische Endoprothesen, Implantate oder Transplantate“ vorgegeben.

Handelte es sich bei der Operation nicht um eine Hüftprothesen-Revision, wurde der Fall ausgeschlossen. Anschließend wurde zunächst überprüft, ob präoperativ eine Punktion des Hüftgelenks auf der Seite der Prothese stattgefunden hatte und ob hierzu auch mikrobiologische Resultate vorlagen – war dies nicht der Fall, wurde der Patient nicht aufgenommen. Wurde aufgrund einer Punctio sicca kein Punktionsergebnis erzielt, so konnte der Patient ebenfalls nicht einbezogen werden. Patienten mit bereits einliegendem Spacer wurden ebenfalls ausgeschlossen. Daraufhin wurden Patienten auf das Vorliegen intraoperativer Probenentnahmen und deren mikrobiologischer Resultate hin herausgefiltert: Lagen mindestens zwei Ergebnisse intraoperativer Probenentnahmen vor, so wurde ein Fall aufgenommen, waren es weniger, so wurde er ausgeschlossen (s. Abb. 1).

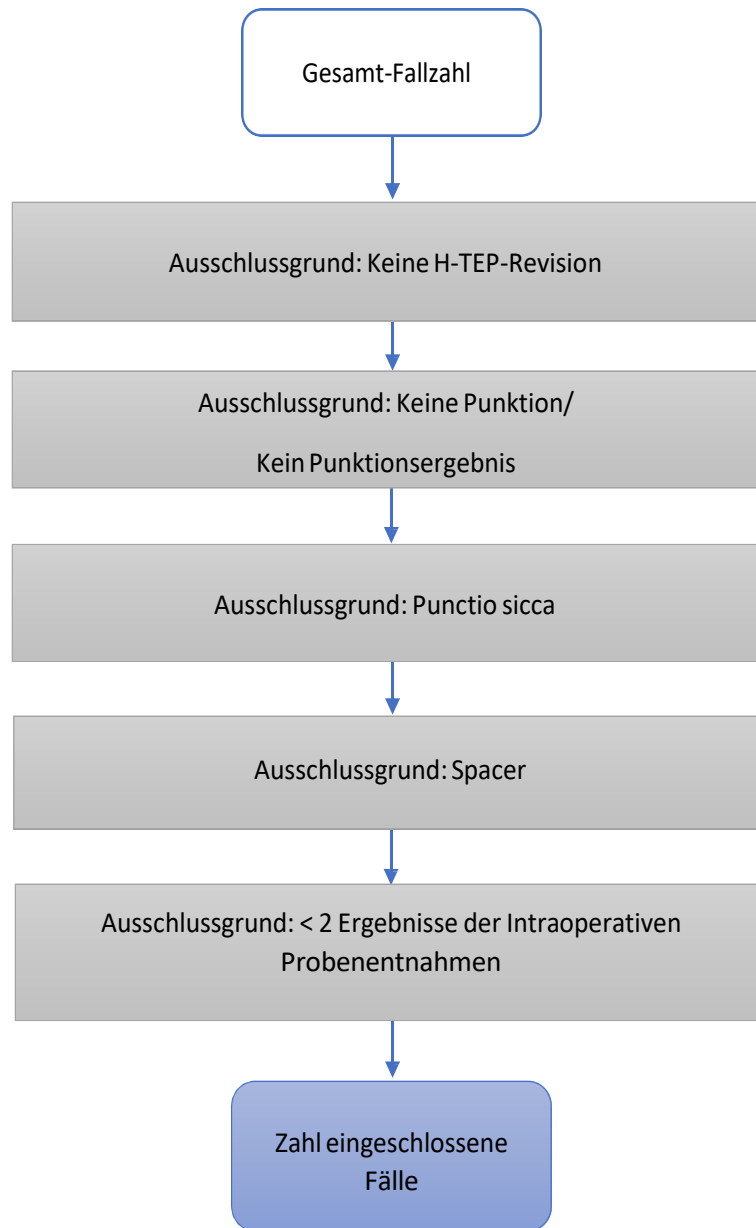


Abbildung 1: Flussdiagramm - Einschlussverfahren der Fälle dieser Studie

Von all diesen Patienten wurden weitere Daten erhoben, deren Vorliegen jedoch weder Ein- noch Ausschlusskriterien für die Studie darstellten. Diese werden unter dem Punkt „3.3. Untersuchte Parameter“ vorgestellt.

3.2 Ethik

Für die retrospektive Datenauswertung war entsprechend der Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg (Nr. 2016072801) kein Ethikvotum erforderlich.

3.3 Untersuchte Parameter

Die Daten wurden aus dem klinikinternen elektronischen Datenverarbeitungssystem („ORBIS“) herausgelesen. Im analysierten Zeitraum wurden alle Patientendaten elektronisch erfasst und gespeichert. Nachfolgend wird aufgeführt, nach welchen Gesichtspunkten die Patienten-Dokumente untersucht wurden und welche Informationen anschließend erhoben und analysiert wurden. Die eingeschlossenen Patienten wurden auf all die nachfolgenden Parameter hin analysiert und deren Resultate in einer Excel-Tabelle abgespeichert.

3.3.1 Punktion

Die Punktion erfolgte unter sterilen Bedingungen. Dabei wurde auf den Einsatz einer Lokalanästhesie verzichtet und mittels Durchleuchtung die intraartikuläre Probenentnahme sichergestellt. Zum Transport des gewonnenen Punktionsmaterials wurden verschiedene Probenbehälter herangezogen. Es wurden zunächst Blutkulturflaschen mit 32 ml Trypticase-Soja-Bouillon und 8 ml Holzkohlesuspension (bac/Tec Alert FN (bioMérieux)) mit dem Aspirat beimpft. Das angestrebte Volumen des Inokulums lag dabei zwischen zwei und fünf Millilitern. Das übrige Aspirat wurde nativ asserviert und zur Zellzahlbestimmung an das hauseigene Labor weitergeben. Die Blutkulturflaschen wurden zur Aufarbeitung und 14-tägigen Bebrütung an die Mikrobiologie versandt. Im Falle eines Keimnachweises aus der Punktion durch die Mikrobiologie (= positive Punktion), wurde dieser dokumentiert. Sollte eine Bestimmung der Leukozytenzahl im Punktat stattgefunden haben, wurde diese ebenfalls dokumentiert. Außerdem wurden Arztbriefe hinsichtlich des Vorhandenseins von Eiter bei der Punktion analysiert.

3.3.2 Intraoperative Proben und Befunde

Die Entnahme intraoperativer Proben und ihre mikrobiologische Untersuchung auf Erreger ist eine obligatorische Voraussetzung, die in die Studie eingeschlossene Fälle mit sich bringen müssen. Es wurden intraoperativ entnommene Proben nativ an das Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg verschickt. Dort wurden diese verarbeitet und 14 Tage lang anaerob und aerob bebrütet. Die Anzahl entnommener Proben, sowie die detektierten Erreger wurden dokumentiert.

Weitere intraoperative Gewebeproben wurden an das pathologische Institut der Universität Würzburg zur Durchführung einer histopathologischen Begutachtung versandt. Dabei wurden für die Dokumentation, sowie Auswertung der histopathologischen Befunde zwei Kategorien gebildet: eine Kategorie für Befunde mit und eine für Befunde ohne Hinweise auf ein infektiöses Geschehen. In den meisten Fällen konnten die Befunde anhand der Einteilung von Krenn und Morawietz diesen zwei Kategorien zugeordnet werden. Typ II und Typ III nach dieser Klassifikation wurden als positive Befunde gewertet, die also ein infektiöses Geschehen widerspiegeln. Bei Typ I und Typ IV hingegen wurden histologisch aseptische Vorgänge angenommen. Nannte der Pathologe keinen der Typen nach Morawietz, so wurde ein Fall abhängig von seiner Beschreibung im Befundtext einer der Kategorien zugeordnet.

Des Weiteren wurden OP-Berichte hinsichtlich verschiedener intraoperativer Befunde analysiert. So wurde erhoben, ob Eiter in Prothesenumgebung vorgefunden wurde, ob sich die Prothese als gelockert erwies und ob diese zementiert oder nicht zementiert war. Miterfasst wurde auch, welches chirurgische Vorgehen der Operateur wählte. Hierbei wurden die Patienten je nach durchgeführtem operativem Vorgehen einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet: „Revisionsverfahren bei aseptischen Operationen“, „einzeitige Revision bei Verdacht auf Protheseninfektion“, „zwei- bzw. mehrzeitige Prothesenrevision“, oder „Girdlestone-Operation“ mit Entfernung der Prothese ohne direkte Implantation eines Ersatzes.

3.3.3 Labor

Eine Blutuntersuchung zum Zeitpunkt der Punktion und zum OP-Zeitpunkt wurde - falls durchgeführt - ebenfalls in die Analyse einbezogen. Die Blutproben wurden dabei im hausinternen Labor ausgewertet. Es galten bei der Punktion nur Ergebnisse von Blutuntersuchungen, die frühestens einen Tag vor der Punktion durchgeführt worden sind, während bei den direkt präoperativen Blutabnahmen ein Spielraum von sieben Tagen zugelassen wurde. Die aus den Laborbefunden erhobenen Parameter waren der CRP-Wert und die Leukozytenzahl im Blut, sowie die BSG.

3.3.4 Akute oder chronische Symptomatik

Die zurückliegende Dauer der Symptompräsenz zum Zeitpunkt der Punktion, ermöglichte eine Zuordnung der Patienten zu einer von zwei Kategorien. Ließ sich aus Arztbriefen oder anderen im Orbis-System gespeicherten Dokumenten entnehmen, dass der Beginn der Beschwerden weniger als 21 Tage zurück liegt, wurden die Patienten in die Kategorie „akute Symptomatik“ eingeordnet. Bestand sie jedoch seit mehr als 21 Tagen, so wurden sie der Kategorie „chronische Symptomatik“ zugeteilt. Eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Symptombdauer spielt dabei insbesondere zur Klassifikation einer Infektion eine Rolle und wird teilweise auch in den Definitionen berücksichtigt (13, 17, 45, 67, 94, 99).

3.3.5 Antibiotikaeinnahme

Ebenfalls mithilfe der Arztbriefe und weiterer in Orbis gespeicherter Dokumente wurde erfasst, ob und in welchem zeitlichen Abstand zur Punktion bzw. zur Operation eine Antibiotikaeinnahme durch den Patienten stattgefunden hat.

3.4 Verschiedene Definitionen der periprothetischen Infektion

Die Literatur liefert verschiedene Definitionen für das Vorliegen einer PPI (23, 55, 67–69, 100). In dieser Arbeit wird anhand der retrospektiv erhobenen Parameter analysiert, welche Patientenfälle den jeweiligen Definitionen der PPI zugeordnet werden können und welche wiederum diese Kriterien der Definitionen nicht zu Genüge erfüllen. Um die Zuordnung der Patienten zu den jeweiligen Definitionen nachvollziehen zu können,

werden nachfolgend die Definitionen von MSIS, ICM, IDSA und PRO-Implant vorgestellt.

3.4.1 MSIS

Laut der MSIS-Definition liegt ein Infekt vor, wenn eines der in Tabelle 2 dargestellten Kriterien zutrifft (69).

Tabelle 1: MSIS-Definition (69)

<ul style="list-style-type: none">• Fistel mit Kontakt zur Prothese
<ul style="list-style-type: none">• Keime werden von mindestens zwei Proben aus Punktion oder intraoperativem Gewebe nachgewiesen - bei hochvirulenten Organismen wie Staphylokokkus aureus sollte bereits bei einmaligem Nachweis eine Infektion in Betracht gezogen werden
<ul style="list-style-type: none">• Mindestens 4 der 6 folgenden Kriterien treffen zu:<ul style="list-style-type: none">▪ Erhöhtes CRP (über 10mg/L) und erhöhte BSG (über 30mm/h)▪ Erhöhte Leukozytenzahl im Punktat▪ Erhöhter Anteil Neutrophiler Granulozyten▪ Eiter in Punktion oder bei Revision▪ Einmaliger Nachweis eines Keims im Punktat oder im intraoperativem Gewebe/Flüssigkeit▪ >5 Neutrophile/HPF➔ Werden weniger als 4 Nebenkriterien erfüllt, ist das Vorliegen einer Protheseninfektion dennoch als möglich zu erachten

Da hier kein klarer Grenzwert für die Leukozytenzahl definiert wird, wurde im Rahmen dieser Arbeit der Grenzwert für die MSIS-Definition auf 2000 Zellen/ μ l festgelegt.

3.4.2 ICM 2018

Die ICM-Kriterien unterscheiden zwischen Major-Kriterien, welche bei alleinigem Nachweis bereits die PPI beweisen, und Minor-Kriterien. Trifft eines der Minor-Kriterien zu, so wird ihm abhängig vom betroffenen Kriterium eine Punktzahl zugeordnet. Je nachdem, welche Summe die Punkte aller Minor-Kriterien erreichen, wird das Ergebnis unterschiedlich gewertet: Werden mindestens sechs Punkte erreicht,

so kann die PPI-Diagnose gestellt werden. Erreichen die Kriterien jedoch nur eine Summe zwischen drei und fünf Punkten, so ist weder ein Ausschluss noch eine Bestätigung der PPI möglich. Hier empfiehlt das ICM eine weiterführende Diagnostik. Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen Definitionen zu gewährleisten, bei welchen es nur die Diagnosemöglichkeiten „PPI“ oder „keine PPI“ gibt, wurden diese unklar eingestuft Fälle im Rahmen dieser Arbeit als „keine PPI“ gewertet. Liegt die Punktzahl insgesamt bei weniger als drei Punkten, so schließt das ICM eine PPI aus. Außerdem unterscheiden sich teilweise die Cut-off Werte der Minor-Kriterien je nachdem, ob eine akute oder eine chronische Symptomatik vorliegt. Dabei wurde eine akute Symptombdauer mit einem Zeitintervall von unter sechs Wochen definiert, die chronische mit einer über sechs Wochen andauernden Symptomatik. Diese Unterscheidung zwischen akut und chronisch fand in dieser Arbeit Berücksichtigung, jedoch unter der Anwendung eines abweichenden Zeitintervalls - von den durch das ICM festgelegten sechs Wochen zu 21 Tagen. Die Kriterien setzen sich wie in Tabelle 3 dargestellt zusammen (67).

Tabelle 2: ICM-Definition (67)

Major Kriterien			
<ul style="list-style-type: none"> • Zweifacher positiver Keimnachweis in der kulturellen Anzucht 			
<ul style="list-style-type: none"> • Fistelgang 			
Minor Kriterien	Akute Infektion (<6 Wochen)	Chronische Infektion (>6 Wochen)	Punkte
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhtes Serum CRP (mg/dl) oder • erhöhte D-Dimere 	Über 100	Über 10	2
		Über 860	
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte BSG 	Spielt hier keine Rolle	Über 30	1
<ul style="list-style-type: none"> • Synoviale Leukozytenzahl (Zellen/μl) oder • Leukozyten Esterase oder • Positives alpha-Defensin (signal/cutoff) 	Über 10.000	Über 3.000	3
	++	++	
	1,0	1,0	
<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter synovialer Leukozytenanteil 	> 90%	>70%	2
<ul style="list-style-type: none"> • Einfache positive Kultur 			2
<ul style="list-style-type: none"> • Positiver histologischer Befund 			3
<ul style="list-style-type: none"> • Intraoperative Präsenz von Pus 			3

3.4.3 IDSA

Laut der IDSA-Definition kann die Diagnose der Protheseninfektion gestellt werden, sobald eines der Kriterien in Tabelle 4 erfüllt wird (23).

Tabelle 3: IDSA-Definition (23)

<ul style="list-style-type: none">• Fistelgang mit Kontakt zur Prothese
<ul style="list-style-type: none">• Eiter bei Punktion oder Revision
<ul style="list-style-type: none">• Mindestens zwei Proben mit demselben Keimnachweis entweder nur aus intraoperativen Gewebeproben oder aus einer Kombination von intraoperativem und präoperativem Probematerial. Im Falle von Staphylokokkus aureus genügt bereits ein einziger Nachweis
<ul style="list-style-type: none">• Pathologie bei Revision: akute Entzündung

Es wird außerdem ausdrücklich betont, dass selbst im Falle der Abwesenheit aller genannten Kriterien eine Infektion dennoch vorliegen könnte.

3.4.4 PRO-Implant

Die PRO-Implant Foundation stellt mit Veröffentlichung ihrer Pocket-Cards ihre Definition vor, wie sie aus Tabelle 5 zu entnehmen ist (68). Liegt mindestens eines der Kriterien vor, so wird das Vorliegen einer PPI angenommen.

Tabelle 4: PRO-Implant-Definition (68)

Untersuchung	Kriterium
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> Fistel <i>oder</i> Eiter in Prothesenumgebung
Leukozytenzahl im Punktat	<ul style="list-style-type: none"> >2000/μl Leukozyten <i>oder</i> >70 % Granulozyten
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> Entzündung im periprothetischen Gewebe: Typ II oder III nach Morawietz und Krenn (≥ 23 Neutrophile/10 HPF)
Mikrobiologie	<i>Erregernachweis in</i>
	<ul style="list-style-type: none"> Synovialflüssigkeit <i>oder</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 Gewebeproben (Ausnahmen: Vorliegen eines hochvirulenten Keims oder Antibiotikaeinnahme: hier einmaliger Nachweis ausreichend) <i>oder</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 50 Kolonien/ml im Sonikat

Für hochvirulente Erreger werden hier folgende Beispiele genannt: Staphylokokkus aureus, Escherichia coli, Streptokokken.

3.5 Statistik

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde eine statistische Beratung zur Hilfe gezogen. Sie umfasst unter anderem die Berechnungen von Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktivem Wert (PPW), sowie negativ prädiktivem Wert (NPW), welche wie in Tabelle 6 dargestellt ermittelt wurden. Des Weiteren kam die Korrelationsanalyse mittels Cramer-V zur Anwendung. Zahlreiche Daten werden als Mittelwerte mit ihren zugehörigen Spannweiten (Minimum – Maximum) wiedergegeben.

Tabelle 5: Definition von Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW

Sensitivität	$\frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Negative}}$
Spezifität	$\frac{\text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Positive}}$
PPW	$\frac{\text{Richtig Positive}}{\text{Richtig Positive} + \text{Falsch Positive}}$
NPW	$\frac{\text{Richtig Negative}}{\text{Richtig Negative} + \text{Falsch Negative}}$

Zusätzlich fanden Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analysen, in welchen grenzwertabhängig Sensitivitäten und Spezifitäten dargestellt werden können Anwendung. Die Y-Achse stellt die Werte der Sensitivität dar, die X-Achse die Werte, die sich aus „1-Spezifität“ ergeben. Mehrere Grenzwerte ergeben durch ihre jeweils eigene Sensitivität/Spezifität-Kombination eine ROC-Kurve. Die Fläche unter dieser Kurve wird als „Area under the curve“ (AUC) bezeichnet. Je größer die AUC, desto aussagekräftiger ist der untersuchte Parameter. Aus den Grenzwerten der ROC-Analyse lässt sich für jeden verwendeten Grenzwert ein Youden-Index ermitteln. Dabei handelt es sich um einen Kombinationswert aus Sensitivität und Spezifität. Der höchste Youden-Index entspricht dabei dem Grenzwert, bei welchem die Summe aus Sensitivität und Spezifität am größten ist.

Die Statistik wurde unter Einsatz des Statistikprogramms SPSS der Software-Firma IBM errechnet (105).

4 Ergebnisteil

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 946 Patientenfälle wurden untersucht. Diese wurden auf Ausschlusskriterien hin geprüft. Dabei mussten 637 Patienten im Rahmen dieses Verfahrens ausgeschlossen werden. Die Ursachen für einen Ausschluss unterscheiden sich dabei wie folgt in ihren Häufigkeiten: 7 Fälle wurden ausgeschlossen, da es sich bei ihrer Operation nicht um eine Hüftprothesenrevision handelte. Ein Großteil der Patientenfälle – nämlich 547 in der Zahl – wurden aufgrund nicht durchgeführter Punktion und vereinzelt fehlender Punktionsergebnisse aus der Studie ausgeschlossen. Weitere 22 Fälle, bei denen eine Punctio sicca Ursache für fehlende Ergebnisse war, wurden ebenfalls ausgeschlossen. 18 Fälle wurden ausgeschlossen, weil es sich bei ihnen um eine Operation an einem bereits einliegenden Platzhalterimplantat handelte. Ausschlussgrund für weitere 43 Fälle war die fehlende Verfügbarkeit mindestens zweier mikrobiologischer Ergebnisse intraoperativer Probenentnahmen.

So blieben für die Studie 309 Patientenfälle übrig, die den erforderlichen Einschlusskriterien gerecht wurden und gleichzeitig von keinem der Ausschlusskriterien betroffen waren. Das Flussdiagramm in Abbildung 2 stellt die Zahlen ausgeschlossener Fälle in der Reihenfolge des Ausschlussverfahren dar.

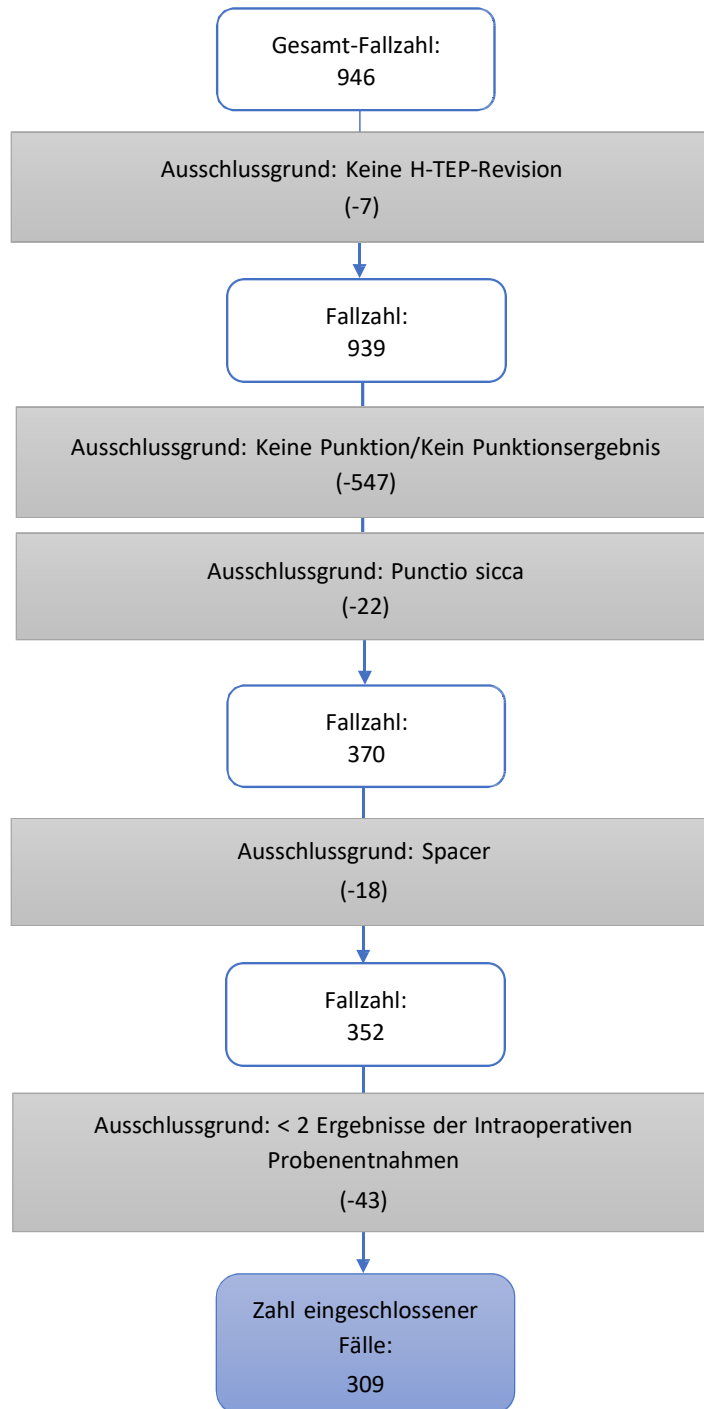


Abbildung 2: Flussdiagramm - Patientenkollektiv

Einige Patienten erhielten im untersuchten Zeitraum mehrere Revisionsoperationen an ihrer H-TEP. Jede einzelne Revisionsoperation wurde dabei als einzelner unabhängiger Patientenfall gewertet. Hiervon sind 13 Patienten betroffen, die mit jeweils zwei Fällen

in die Studie eingegangen sind. Somit liegen bei einer Gesamtzahl von 309 Fällen 296 unterschiedliche Patienten vor.

Charakteristika des Patientenkollektivs werden in den Tabellen 6 bis 8 vorgestellt.

Tabelle 6: Patienten-Charakteristika: Mittelwerte

	Mittelwert	Spannweite: Minimum- Maximum
Alter (in Jahren)	69	19 – 90
BMI (in kg/m ²)	28,1	16,1-48,1
Dauer Punktion bis OP (in Tagen)	44	0 - 289
Dauer Revision zu Vor-OP an H-TEP (in Monaten)	89	0,9 - 406,6
ASA-Score	2,5	1 - 4

Tabelle 7: Patienten-Charakteristika: Verteilung und Häufigkeiten

	Anzahl	Anteil an Gesamt (n=309)
Männlich	150	49%
Weiblich	159	51%
Diagnose Lockerung laut intraoperativem Befund	140	45,3%
AB-Einnahme innerhalb von 2 Wochen vor Punktion	15	4,9%
AB-Einnahme innerhalb von 2 Wochen vor Revision	17	5,5%
Vor OP an TEP in auswärtigem Krankenhaus	221	71,5%
Fistel	12	3,9%

Tabelle 8: gewähltes Operationsverfahren

Verdacht des Operateurs	Operationsverfahren	Anzahl	Anteil an Gesamt (n=309)
Septische Operation	Girdlestone	3	1,0%
	Zweizeitiger Revisionen	93	30,1%
	Einzeitiger Wechsel septischer Komponenten	16	5,2%
Aseptische Operation	Aseptischer TEP-Wechsel	197	63,8%

4.2 Hauptfragestellungen

4.2.1 Korrelation zwischen der kulturellen Keimanzucht aus Punktionsmaterial und intraoperativem Material

Keimnachweise wurden sowohl im präoperativen Punktat, als auch intraoperativ erbracht und sollen nachfolgend dargestellt werden.

4.2.1.1 Keimnachweise in der Punktion

In 24,9% der Fälle (77/309) ergab die Punktion einen positiven Keimnachweis. Bei einem dieser Fälle wurden drei Keime nachgewiesen, sodass sich insgesamt 79 Keimnachweise dokumentieren ließen. Dementsprechend verblieben 232 Punktionsergebnisse nach 14-tägiger Bebrütung ohne Keimnachweis. Das Keimspektrum der Punktion ist in Tabelle 9 ersichtlich.

Tabelle 9: Keimnachweise aus präoperativ punktierter Synovialflüssigkeit

Keimnachweise aus Punktion	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
Koagulase-negative Staphylokokken	33	42%
Staphylokokkus epidermidis	12	15%
Staphylokokkus capitis	8	10%
Staphylokokkus lugdunensis	3	4%
Staphylokokkus haemolyticus	3	4%
Staphylokokkus hominis	2	3%
Staphylokokkus saccharolyticus	2	3%
Koagulase neg. Staphylokokkus	1	1%
Staphylokokkus caprae	1	1%
Staphylokokkus agalactiae	1	1%
Staphylokokkus aureus	11	14%
Staphylokokkus aureus	11	14%
Propionibakterien	10	13%
Propionibacterium acnes	4	5%
Propionibacterium avidum	3	4%
Propionibacterium species	2	3%
Pseudopropionibacterium propionicum	1	1%
Enterokokken	9	11%
Enterococcus faecalis	7	9%
Enterococcus gallinarum	1	1%
Enterococcus faecium	1	1%
Streptokokken	7	9%
Streptokokkus mitis/oralis	3	4%
Streptokokkus pyogenes	1	1%
Vergrünende Streptokokken	1	1%
Streptokokkus anginosus	1	1%
Streptokokkus agalactiae	1	1%
Rest	9	11%
Corynebacterium species	3	4%
Escherichia coli	1	1%
Aerococcus urinae	1	1%
Fusobacterium nucleatum	1	1%
Campylobacter fetus	1	1%
Acinetobacter lwoffii	1	1%
Corynebacterium aurimucosum	1	1%
Gesamtergebnis	79	100%

4.2.1.2 Keimnachweise der intraoperativen Proben

Im Durchschnitt wurden pro Fall 2,8 (2-6) intraoperative Proben entnommen und anschließend mikrobiologisch untersucht. Der Median lag bei drei.

Insgesamt wurde bei 31,7% (98/309) der Fälle mindestens ein Keim intraoperativ nachgewiesen.

In 27,6% (27/98) der Fälle mit Keimnachweis wurde dabei nur in einer einzigen Probe der Nachweis eines Keims erbracht. Diese 27 Fälle wurden trotz des Keimnachweises nicht alle als Infektion gewertet: In 44,4% (12/27) dieser Fälle waren sich die Definitionen einig, dass ein PPI vorliegt, während in 22,2% (6/27) der Fälle alle Definitionen trotz des Keimnachweises die PPI ausschließen. In den übrigen 33,3% (9/27) dieser Fälle sind sich die Definitionen uneinig.

In 72,4% (71/98) der Fälle mit Keimnachweis konnte dagegen in mindestens zwei Proben ein Keim angezüchtet werden. Da der zweifache Keimnachweis in allen hier behandelten Definitionen für sich alleine ein PPI-determinierendes Kriterium ist, wurde in diesen Fällen von allen Definitionen die Diagnose einer PPI gestellt.

In neun Fällen waren unterschiedliche Keime gefunden worden. In zwei von diesen neun Fällen wurden drei unterschiedliche Keime nachgewiesen, in den übrigen sieben waren es jeweils zwei verschiedenen Keime.

Durch die Nachweise unterschiedlicher Keime bei neun Patienten ergibt sich, dass bei 98 Fällen mit intraoperativem Keimnachweis insgesamt 109 Keime nachgewiesen wurden.

Auch hier wurde wieder ein breites Spektrum an Keimen erfasst, welches Tabelle 10 aufzeigt.

Tabelle 10: Keimnachweise aus intraoperativen Proben

Keimnachweise intraoperativer Proben	Häufigkeit	Prozentualer Anteil
Koagulase neg. Staph.	53	49%
Staphylokokkus epidermidis	27	25%
Staphylokokkus capitis	10	9%
Staphylokokkus lugdunensis	4	4%
Staphylokokkus haemolyticus	3	3%
Staphylokokkus caprae	3	3%
Staphylokokkus hominis	2	2%
Staphylokokkus saccharolyticus	2	2%
Staphylokokkus auricularis	1	1%
Staphylokokkus agalactiae	1	1%
Propionibakterien	20	18%
Propionibacterium acnes	11	10%
Propionibacterium avidum	5	5%
Propionibacterium species	2	2%
Propionibacterium	1	1%
Pseudopropionibacterium propionicum	1	1%
Staphylokokkus aureus	11	10%
Staphylokokks aureus	11	10%
Enterokokken	9	8%
Enterococcus faecalis	7	6%
Enterococcus gallinarum	1	1%
Enterococcus faecium	1	1%
Streptokokken	5	5%
Streptokokkus mitis/oralis	3	3%
Streptokokkus agalactiae	1	1%
Streptokokkus anginosus	1	1%
Rest	11	10%
Candida Parapsilosis	2	2%
Finegoldia magna	2	2%
Escherichia Coli	2	2%
Campylobacter fetus	1	1%
Brevibacterium paucivorans	1	1%
Fusobacterium nucleatum	1	1%
Enterobacter cloacae complex	1	1%
Enterobacter hormaechei	1	1%
Gesamtergebnis	109	100%

4.2.1.3 Übereinstimmung von Punktion und intraoperativem Befund

Bei 83,8% (259/309) der Fälle erbrachte die mikrobiologische Auswertung der intraoperativen Proben und die der Punktion dasselbe Ergebnis (s. Tab. 11). In 16,2 % der Fälle (50/309) ergaben die Auswertungen der Mikrobiologie unterschiedliche Ergebnisse. In fünf dieser Fälle konnte sowohl intraoperativ, als auch in der Punktion zwar ein Keim nachgewiesen werden, jedoch stimmten diese nicht miteinander überein. In den übrigen 45 Fällen konnte der Keim entweder nur in der Punktion oder nur in den intraoperativen Proben nachgewiesen werden.

Tabelle 11: Übereinstimmungshäufigkeiten von präoperativem und intraoperativem mikrobiologischen Befund

Punktionsergebnis – Intraoperativer Befund	Häufigkeit	Anteil
Übereinstimmendes Ergebnis	259	83,8%
Nachweis gleicher Keim	60	19,4%
Kein Keimnachweis	199	64,4%
Keine Übereinstimmung	50	16,2%
Nachweis nur Intraoperativ	33	10,7%
Nachweis nur in Punktion	12	3,9%
Intraoperativ andere Keime als in Punktion	5	1,6%
Gesamtergebnis	309	100%

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen mikrobiologischem Ergebnis der Punktion (Keimnachweis/ kein Keimnachweis) und dem der intraoperativen Proben (Keimnachweis/ kein Keimnachweis), ließ sich mittels Cramer-V nachweisen (Cramer-V: 0,652; $p < 0,001$). Somit lässt sich die Unabhängigkeit der beiden Parameter ablehnen und man kann stattdessen annehmen, dass ein Zusammenhang besteht.

4.2.2 PPI-Raten in Abhängigkeit der angewandten Definition

Je nach Definition der PPI wurde bei unterschiedlich vielen Patienten eine PPI diagnostiziert (s. Tab. 12)

Tabelle 12: PPI-Diagnosehäufigkeiten je nach Definitionen (N=309)

Definition	Anteil PPI-Diagnosen	PPI-Anzahl
MSIS	29,4%	91
ICM	34,3%	106
IDSA	36,6%	113
PRO-Implant	41,7%	129
Mittelwert:	35,6%	110

Im Durchschnitt über die vier gängigen Definitionen von MSIS, ICM, IDSA und PRO-Implant wurde in 35,6% (110/309) der Fälle die Diagnose einer PPI gestellt. Dabei ist im Rahmen dieser Arbeit die Zahl der diagnostizierten PPIs unter Anwendung der MSIS-Definition am geringsten, während die Definition der PRO-Implant Foundation am häufigsten eine PPI diagnostiziert. An dieser Stelle ist auch erwähnenswert, dass – mit Ausnahme eines Falls – alle Fälle mit PPI-Diagnose laut MSIS-Definition auch in den anderen Definitionen die Diagnose einer PPI erhielten. Dabei handelt es sich um 90 Fälle, die also in allen Definitionen positiv ausfallen.

Auf die Gesamtfallzahl bezogen handelt es sich hierbei um 29,1% der Fälle (90/309), bei welchen sich alle Definitionen über das Vorliegen einer PPI einig sind. Von diesen wurde in 88 Fällen mindestens einmal ein Keim nachgewiesen – in 94,3% (83/88) dieser Fälle war sogar in mindestens zwei Proben ein Keim nachgewiesen worden - in den übrigen zwei Fällen lag eine Fistel vor. Demgegenüber stehen 58,3% der Fälle (180/309), die von allen Definitionen als infektionsfrei eingestuft werden.

Somit sind sich die verschiedenen Definitionen in 87,4% (270/309) der Fälle über die Diagnose einig. In den übrigen 12,6% (39/309) unterscheiden sich innerhalb eines Falls die Ergebnisse der verschiedenen Definitionen (s. Abb. 3).

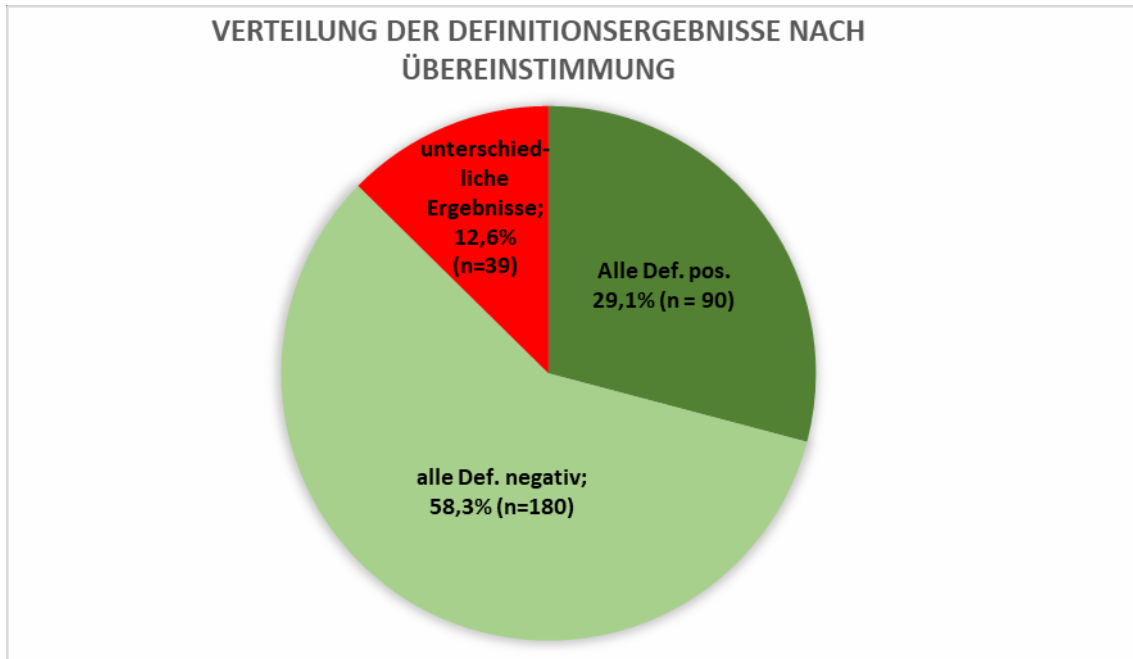


Abbildung 3: Anteil bzw. Häufigkeiten übereinstimmender Definitionsergebnisse (N=309)

Betrachtet man die 39 Fälle genauer, die je nach Definition unterschiedliche Ergebnisse erzielen, erhält man die in Tabelle 13 abgebildete Aufteilung. Auffallend ist, dass hier nur ein einziger Fall laut MSIS als PPI gewertet wird. Dem gegenüber steht die PRO-Implant-Definition, die alle diese 39 Fälle als PPI wertet.

Tabelle 13: PPI-Diagnosehäufigkeiten je nach Definition unter den 39 Fällen mit uneinheitlicher Diagnosestellung in den Definitionen

	PPI	Keine PPI
MSIS	1	38
ICM	16	23
IDSA	23	16
PRO-Implant	39	0

Unter den Fällen mit uneinheitlicher Diagnosestellung wurden 74% (29/39) nur aufgrund des abweichenden Ergebnisses eines einzigen Definitionsschemas nicht einheitlich diagnostiziert. Diese 29 Fälle setzen sich folgendermaßen zusammen: 14 Fälle wertet allein die PRO-Implant Definition als PPI. 14 weitere Fälle wertet nur die

MSIS-Definition und den letzten Fall nur die IDSA als „keine PPI“. Die ICM-Definition trifft nie allein eine andere Diagnose als alle anderen Definitionen.

4.2.3 Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW der mikrobiologischen Punktionsanalyse

Je nachdem welche PPI-Definition Anwendung findet, erzielt die kulturelle Anzucht der Punktion unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten, sowie PPW und NPW. Tabelle 15 stellt die erzielten Werte bezogen auf die angewandten Definitionen dar.

Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW für den Keimnachweis aus der Punktion

Definition	MSIS	ICM	IDSA	PRO-Implant
Sensitivität	76,9%	67,9%	61,9%	59,7%
Spezifität	96,8%	97,5%	96,4%	100%
PPW	90,9%	93,5%	90,9%	100%
NPW	90,9%	85,3%	81,5%	77,6%

4.3 Spezielle Aspekte/weitere Ergebnisse

4.3.1 Leukozyten-Zahl im Punktat

Bei insgesamt 52,8% der Patienten (163/309) wurde die Leukozyten-Zahl im Punktat untersucht.

Dabei wurden im Durchschnitt 12.862 Zellen/ μ l (0 - 100.001) detektiert. Der Median lag bei 500 Zellen/ μ l.

4.3.1.1 Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW

Die Bestimmung der Leukozytenzahl erzielt abhängig vom jeweiligen Grenzwert der Definition unterschiedliche Werte für Sensitivität und Spezifität, sowie für PPW und NPW.

Tabelle 16 veranschaulicht die Sensitivitäten und Spezifitäten, sowie die PPW und NPW, welche durch eine Zellzahl im Punktat in Abhängigkeit der jeweiligen Definition und des gesetzten Grenzwertes erzielt werden.

Tabelle 16: Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW der Leukozytenzellzahl im Punktat

Gesamtzahl	n=163			n=131	n=32
Definition	MSIS	IDSA	PRO-Implant	ICM chron.	ICM akut
Grenzwert (Zellen/ μ L)	2.000			3.000	10.000
Sensitivität	93,8%	84,7%	80,6%	83,3%	85,2%
Spezifität	88,7%	92,3%	100%	98%	100%
PPW	77,6%	86,2%	100%	92,6%	100%
NPW	97,1%	91,4%	86,7%	95,2%	55,6%

Es wurden folgende Grenzwerte für die Berechnungen eingesetzt: 2000 Zellen/ μ L für die MSIS-, IDSA- und PRO-Implant-Definitionen; 3000 Zellen/ μ L für die ICM-Definition bei chronischen Fällen; 10.000 Zellen/ μ L für die ICM-Definition bei akuten Fällen. Von den 163 Fällen mit Zellzahlbestimmung sind 131 mit chronischer und 32 mit akuter Symptomatik.

4.3.1.2 Grenzwertanalysen der Leukozytenzahl im Punktat

Mithilfe der ROC-Analyse können die Auswirkungen einer Grenzwert-Veränderung auf Sensitivität bzw. Spezifität des zugehörigen Parameters dargestellt werden. Dies wurde für die Leukozytenzellzahl im Punktat durchgeführt. Dabei wurden die verschiedenen Definitionen jeweils als geltende PPI-Definition festgelegt. Die sich daraus ergebenden Kurven mit den zugehörigen AUC-Werten sind in den Abbildungen 3-7 dargestellt.

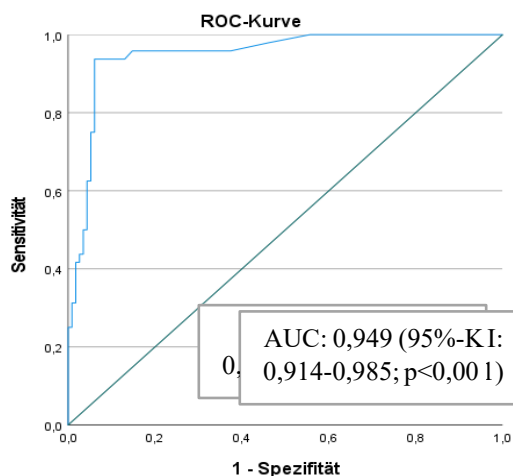


Abbildung 3: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der MSIS-Definition

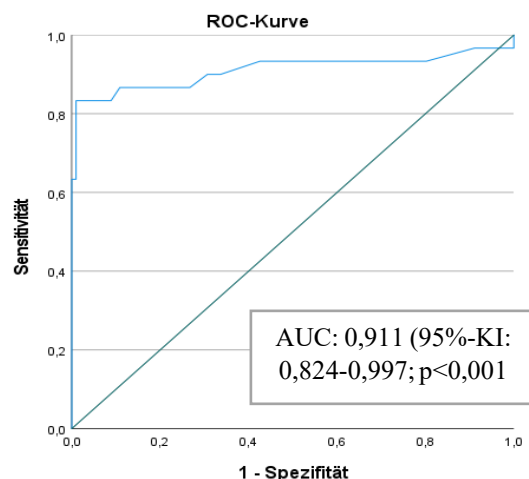


Abbildung 4: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der ICM-Definition bei den chron. Fällen

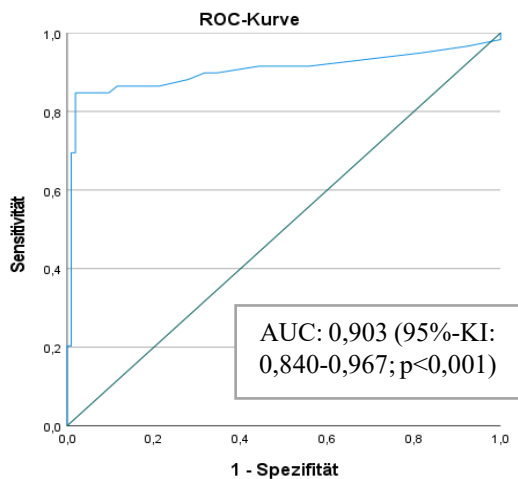


Abbildung 5: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der IDSA-Definition

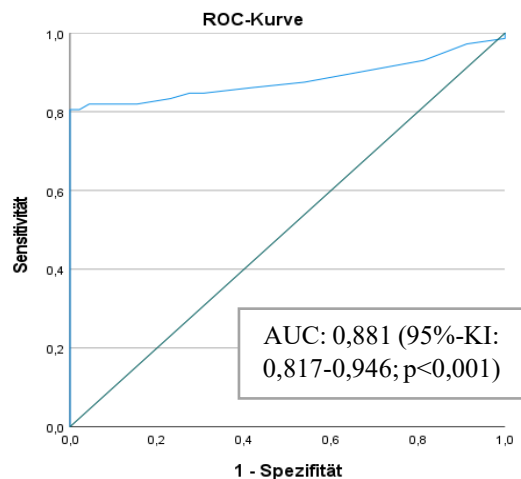


Abbildung 6: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der PRO-Implant-Definition

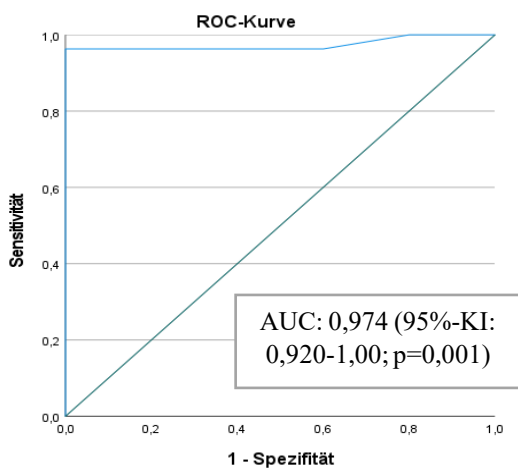


Abbildung 7: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der ICM-Definition bei den akuten Fällen

Die erzielten AUC-Werte der in den Abbildungen 3-6 dargestellten ROC-Kurven liegen bei 88,1-94,9%. Für die in Abbildung 7 abgebildete ROC-Kurve akuter Fälle wird eine AUC von 97,4% erzielt.

Einige frei gewählte Grenzwerte sollen an dieser Stelle mit ihren entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten in den Tabellen 14-16 beispielhaft aufgeführt werden, die vollständige Tabelle mit allen Grenzwerten und ihren zugehörigen Sensitivitäten bzw. Spezifitäten findet sich im Appendix.

Tabelle 14: Sensitivitäten der Leukozytenzahl im Punktat je nach Grenzwert

Grenzwert (Zellen/μl)	MSIS	ICM chron.	IDSA	PRO-Implant
5600	87,5%	73,3%	79,7%	68,1%
4175	91,7%	80,0%	83,1%	70,8%
3450	93,8%	83,3%	84,7%	72,2%
2500	93,8%	83,3%	84,7%	77,8%
1900	93,8%	83,3%	84,7%	80,6%
1600	93,8%	83,3%	84,7%	80,6%
1250	95,8%	86,7%	86,4%	81,9%
1100	95,8%	86,7%	86,4%	81,9%
950	95,8%	86,7%	86,4%	81,9%

Tabelle 15: Spezifitäten der Leukozytenzahl im Punktat je nach Grenzwert

Grenzwert (Zellen/μl)	MSIS	ICM chron.	IDSA	PRO-Implant
5600	93,9%	99%	98,1%	100%
4175	93,9%	99%	98,1%	100%
3450	93,9%	99%	98,1%	100%
2500	90,4%	95%	94,2%	100%
1900	88,7%	93,1%	92,3%	100%
1600	87,8%	92,1%	91,3%	98,9%
1250	83,5%	87,1%	86,5%	93,4%
1100	82,6%	86,1%	85,6%	92,3%
950	80,9%	85,1%	83,7%	90,1%

Tabelle 16: Spezifität und Sensitivität für die akuten Fälle nach ICM Definition (n=32)

Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sensitivität	Spezifität
29.500	70,4%	100%
18.700	77,8%	100%
10.300	85,2%	100%
7.950	92,6%	100%
4.450	96,3%	100%
800	96,3%	80,0%

Um zu ermitteln, bei welchem Grenzwert Sensitivität und Spezifität in der Summe einen Höchstwert erzielen, wurden Youden-Indizes errechnet. Tabelle 17 stellt die Youden-Indizes der in den Tabellen 14 und 15 aufgeführten Grenzwerte dar.

Tabelle 17: Youden-Indizes der Leukozytenzellzahl-Diagnostik im Punktat bezogen auf die Definitionen bei unterschiedlichen Grenzwerten

Grenzwert (Zellen/ μ l)	MSIS	ICM chron.	IDSa	PRO-Implant	Mittelwert
5600	0,81	0,72	0,78	0,68	0,75
4175	0,86	0,79	0,81	0,71	0,79
3450	0,88	0,82	0,83	0,72	0,81
2500	0,84	0,78	0,79	0,78	0,80
1900	0,83	0,76	0,77	0,81	0,79
1600	0,82	0,75	0,76	0,80	0,78
1250	0,79	0,74	0,73	0,75	0,75
1100	0,78	0,73	0,72	0,74	0,74
950	0,77	0,72	0,70	0,72	0,73

Fettgedruckt dargestellt sind die erzielten Höchstwerte je nach angewandter Definition

Leukozytenzahlen zwischen 1900 - 4200 Zellen/ μ l erzielen in der Kombination aus Sensitivität und Spezifität die höchsten Youden-Indizes. Unter Betrachtung der gesamten ROC-Tabellen (s. Appendix) zeigt sich bei Anwendung der Definitionen von ICM, MSIS und IDSa der Grenzwert mit dem höchsten Youden-Index bei 3450

Zellen/ μ l. PRO-Implant erzielt dagegen bei 1900 Zellen/ μ l das beste Ergebnis (s. fettgedruckte Werte in Tab. 17).

Für die akuten Fälle aus Tabelle 16 ergeben sich die in Tabelle 18 dargestellten Youden-Indizes. Von allen ermittelten Grenzwerten der ROC-Analyse, erbrachte der Grenzwert bei 4450 Zellen/ μ l den höchsten Youden-Index für die Diagnostik akuter PPI-Fälle.

Tabelle 18: Youden-Indizes der Leukozytenzellzahl-Diagnostik im Punktat bezogen auf die ICM-Definition für akute Fälle bei unterschiedlichen Grenzwerten

Grenzwert (Zellen/μl)	Youden-Index
29.500	0,70
18.700	0,78
10.300	0,85
7.950	0,93
4.450	0,96
800	0,76

Fettgedruckt dargestellt ist der erzielte Höchstwert

4.3.2 CRP-Konzentration im Blut

Nicht bei allen Patienten wurde zum Zeitpunkt der Punktion die CRP-Konzentration bestimmt. 75,4% der Fälle (233/309) erhielten diese Diagnostik.

Dabei wurde im Mittel eine CRP-Konzentration von 2,89 mg/dl (0 - 30,7 mg/dl) gemessen. Der Median-Wert lag dabei bei 0,8 mg/dl.

4.3.2.1 Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW

Die CRP-Bestimmung erzielt abhängig vom jeweiligen Grenzwert der Definition verschiedenen Prozentwerte für Sensitivität und Spezifität, sowie für PPW und NPW. Diese werden in Tabelle 19 gegenübergestellt.

Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW der CRP-Bestimmung im Blut bezogen auf die verschiedenen Definitionen

Gesamtzahl	n=233			n=189	n=44
Definition	MSIS	IDSA	PRO-Implant	ICM chron.	ICM akut
Grenzwert (mg/dl)	1				10
Sensitivität	86,7%	80%	77,4%	77,8%	40%
Spezifität	70,3%	73,9%	76,4%	78,5%	100%
PPW	58%	67,9%	73,2%	59,2%	100%
NWP	91,7%	84,3%	80,2%	89,8%	30%

Es wurden folgende Grenzwerte für die Berechnungen eingesetzt: 1,0 mg/dl für die MSIS-, IDSA-, PRO-Implant-Definitionen, sowie für die ICM-Definition bei chronischen Fällen; 10,0 mg/dl für die ICM-Definition bei akuten Fällen. Von den 233 Fällen mit CRP-Bestimmung sind 189 mit chronischer und 44 mit akuter Symptomatik.

4.3.2.2 Grenzwertanalysen der CRP-Konzentration

Auch an dieser Stelle sollen die Auswirkungen von Grenzwertveränderungen auf Sensitivität und Spezifität der CRP-Diagnostik anhand von ROC-Kurven dargestellt werden. Dabei wurden die unterschiedlichen Definitionen als geltend betrachtet und anhand dessen ROC/AUC-Analysen durchgeführt, welche in den Abbildungen 8-12 ersichtlich sind.

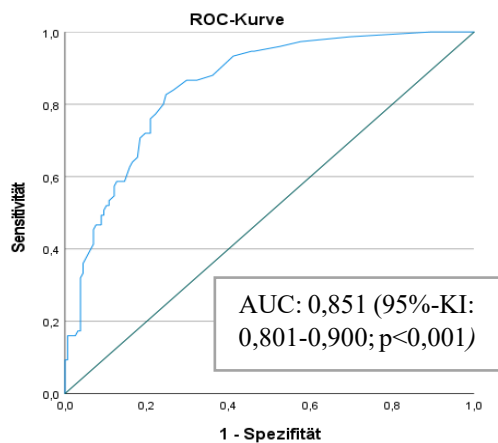


Abbildung 8: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der MSIS-Definition

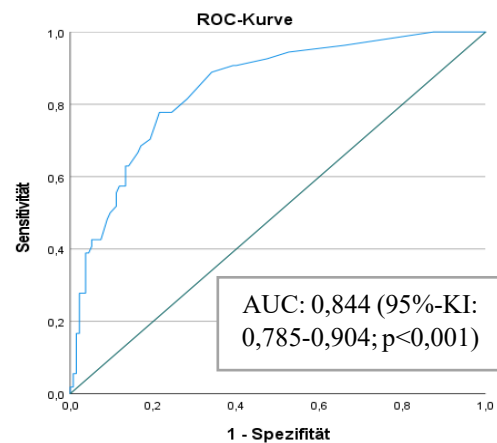


Abbildung 9: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der ICM-Definition bei chronischen Fällen

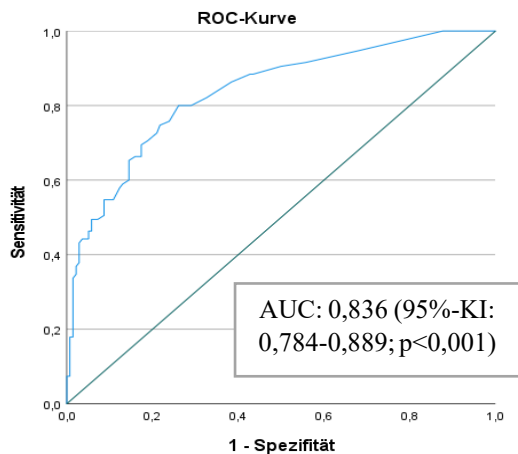


Abbildung 10: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der IDSA-Definition

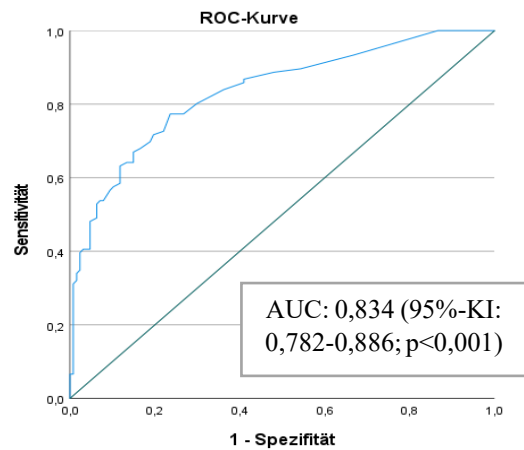


Abbildung 11: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der PRO-Implant-Definition

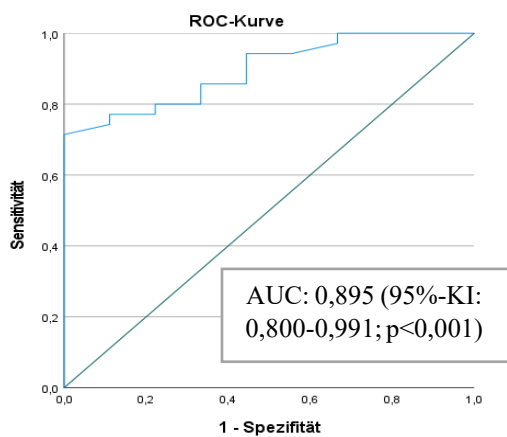


Abbildung 12: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der ICM-Definition bei akuten Fällen

Aus allen in den Abbildungen 8-11 dargestellten ROC-Kurven, werden AUCs zwischen 83,4% und 85,1% erzielt. Bei den akuten Fällen beträgt die AUC 89,5%.

Einige Grenzwerte sollen mit ihren entsprechenden Sensitivitäten und Spezifitäten in den Tabellen 20-22 abgebildet werden. Die vollständigen ROC-Tabellen sind im Appendix einzusehen.

Tabelle 20: Sensitivitäten der CRP-Konzentration je nach Grenzwert

Grenzwert (mg/dl)	MSIS	ICM chron.	IDSA	PRO-Implant
2	65,3%	51,9%	60%	58,5%
1,5	77,3%	63%	70,5%	67,9%
1	86,7%	77,8%	80%	77,4%
0,5	94,7%	90,7%	88,4%	85,8%

Tabelle 21: Spezifitäten der CRP-Konzentration je nach Grenzwert

Grenzwert (mg/dl)	MSIS	ICM chron.	IDSA	PRO-Implant
2	82,3%	88,9%	85,5%	88,2%
1,5	77,8%	85,9%	81,2%	83,5%
1	69,0%	77%	72,5%	74,8%
0,5	54,4%	60,7%	57,2%	59,1%

Tabelle 22: Akute Fälle bezogen auf die ICM-Definition

Grenzwert (mg/dl)	Sensitivität	Spezifität
20,4	11,4%	100%
16,1	20%	100%
9,9	40%	100%
5,4	71,4%	100%
4	77,1%	88,9%
2,1	85,7%	55,6%
0,8	100%	33,3%

Auch hier wurden wieder Youden-Indizes gebildet, um denjenigen Grenzwert zu identifizieren, bei welchem Sensitivität und Spezifität in der Summe am Größten ausfallen. Diese sind für die abgebildeten Grenzwerte der Tabellen 20-22 in den Tabellen 23 und 24 dargestellt.

Tabelle 23: Youden-Indizes der CRP-Diagnostik bezogen auf die Definitionen bei unterschiedlichen Grenzwerten

Grenzwert (mg/dl)	MSIS	ICM chron.	IDSA	PRO-Implant	Mittelwert
2	0,48	0,41	0,46	0,47	0,45
1,5	0,55	0,49	0,52	0,51	0,52
1	0,56	0,55	0,53	0,52	0,54
0,5	0,49	0,51	0,46	0,45	0,48

Fettgedruckt dargestellt sind die erzielten Höchstwerte dieses Tabellenausschnitts. Genaue Höchstwerte liegen bei: 1,05 mg/dl unter Anwendung der Definitionen von IDSA, PRO-Implant und ICM bei chronischen Fällen; 1,25 mg/dl für MSIS (s. Appendix)

Es zeigt sich, dass der Grenzwert mit dem höchsten Youden-Index bei 1 mg/dl liegt. Betrachte man die gesamte ROC-Tabelle (s. Appendix), so lässt sich für die Definitionen von IDSA, ICM und PRO-Implant ein maximaler Youden-Index bei einem CRP-Grenzwert von 1,05 mg/dl ermitteln. Bezogen auf die MSIS-Definition liegt der höchste Youden-Index dagegen bei 1,25 mg/dl.

Tabelle 24: Youden-Indizes der CRP-Diagnostik bezogen auf die ICM-Definition für akute Fälle bei unterschiedlichen Grenzwerten

Grenzwert (mg/dl)	Youden-Index
20,4	0,11
16,1	0,20
9,9	0,40
5,4	0,71
4	0,66
2,1	0,41
0,8	0,33

Fettgedruckt dargestellt ist der erzielten Höchstwerte

Der höchste Youden-Index für die akuten Fälle, die nach dem ICM-Definitionsschema klassifiziert wurden, ergab sich bei einer CRP Konzentration von 5,4 mg/dl.

5 Diskussion

Im Fokus dieser Arbeit stehen die Punktionsdiagnostik auf der einen Seite und die Definitionssysteme der PPI auf der anderen Seite. Es sollte zunächst ermittelt werden, inwiefern das Punktionsergebnis aus der Mikrobiologie mit dem Ergebnis aus intraoperativ gewonnenen Proben korreliert. Im Anschluss sollte es um die Gegenüberstellungen der Definitionen gehen. Konkret soll sich zeigen, ob die Wahrscheinlichkeit einer PPI-Diagnose von der gewählten Definition abhängt.

Zusätzlich soll die Arbeit weitere präoperative Diagnostiken der PPI untersuchen. Hierfür wurden Sensitivitäten, Spezifitäten, PPW und NPW der Punktionsdiagnostik bezüglich Keimanzucht und Zellzahl, sowie der CRP-Konzentration errechnet. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es, anhand von Grenzwertanalysen sowohl für die Zellzahl im Punktat, als auch für die CRP-Konzentration im Blut den Grenzwert mit der höchstmöglichen Sensitivitäts-/Spezifitäts-Kombination zu ermitteln.

Die Ausarbeitung der Fragestellung dieser Arbeit hat Ergebnisse hervorgebracht, die mehrere Schlussfolgerungen zulassen. Es zeigt sich, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem mikrobiologischen Ergebnis aus der Punktion und dem der intraoperativen Proben besteht. Es stellt sich zudem heraus, dass die PPI-Prävalenz vom angewandten Definitionsschema abhängt. Dabei stellt die MSIS die wenigsten PPI-Diagnosen, während durch PRO-Implant die meisten PPIs diagnostiziert werden. Eine ideale Definition lässt sich aus unseren Ergebnissen dennoch nicht ableiten. Denn ohne einen starken Konsens bezüglich des Goldstandards für die PPI-Diagnose lässt sich nicht sagen, welche Definition am meisten Fälle korrekt diagnostiziert.

Auch aus der Analyse wichtiger Diagnostikparameter der PPI lassen sich verschiedene Schlüsse ziehen. Es zeigt sich, dass sowohl für die Zellzahl, als auch für die kulturelle Anzucht des Punktats hohe Spezifitäten von über 88% dominieren. Aufgrund der erzielten niedrigen Sensitivität der kulturellen Anzucht des Punktats, stellt sich diese Diagnostik als ungeeignet für den Ausschluss einer PPI heraus. Die Zellzahlbestimmung dagegen erreicht neben der hohen Spezifität zudem eine hohe Sensitivität von über 80%. Sie hebt sich damit gegenüber den anderen hier untersuchten Parametern als Verlässlichster ab. Der Grenzwert der Zellzahlbestimmung, bei welchem sich die höchsten Werte in der Sensitivitäts-/Spezifitäts-Kombination ergaben, wurde

unter Bezug auf die meisten Definitionsschemata bei 3450 Zellen/ μ l ermittelt. Die CRP-Konzentration im Blut erzielte überraschend gute Ergebnisse. Besonders die Sensitivität bei niedrig gesetztem Grenzwert liefert überzeugende Ergebnisse, sodass ihr Einsatz als Screening-Parameter nicht endgültig ablehnt werden kann.

5.1 Korrelation zwischen der kulturellen Keimanzucht aus Punktionsmaterial und intraoperativem Material

Die Punktion erbrachte in 24,9% (77/309) der Fälle einen Keimnachweis. Intraoperativ konnte in 31,7% (98/309) der Fälle mindestens ein Keim nachgewiesen werden.

Dabei dominierte sowohl prä- als auch intraoperativ der Nachweis koagulase-negativer Staphylokokken: In der Synovialflüssigkeit aus der Punktion waren in 42% (33/79) der Kulturen, in den intraoperativen Proben in 49% (53/109) koagulase-negative Staphylokokken nachzuweisen. Konkreter handelte es sich dabei in den meisten Fällen um *Staphylokokkus epidermidis* (15% (12/79) der Keimnachweise aus der Punktion; 25% (27/109) der Keimnachweise aus intraoperativem Material). Am zweithäufigsten wurde *Staphylokokkus aureus* mit 14% (11/79) der Keimnachweise bei der Punktion und 10% (11/109) der Keimnachweise aus intraoperativen Proben nachgewiesen. Damit liegen die Anzahlen der Erregernachweise anteilmäßig in einem ähnlichen Bereich, wie Corvec et al. ihn beschreiben. Bei ihnen liegen ebenfalls die koagulase-negativen Staphylokokken auf Platz eins mit 30-43%, gefolgt von *Staphylokokkus aureus* mit 13-23% der Keimnachweise auf Platz zwei. Zudem beschreiben sie, dass in 10-20% der Fälle eine Mischinfektion vorliegt (7). Auch dieser Anteil spiegelt sich in unserer Arbeit wider: In 10,1% (9/98) der Keimnachweise aus intraoperativem Material waren unterschiedliche Keime nachweisbar. Vergleichbare Verteilungen lassen sich auch in der weiteren Literatur finden (106, 107)

In 2% (6/309) der Fälle gelang trotz Infektionsausschlusses durch alle Definitionen ein Keimnachweis aus dem intraoperativen Material. In keinem dieser Fälle wurde eine erhöhte Zellzahl im Punktat nachgewiesen. Der pathologische Befund war ebenfalls bei keinem der Fälle infektiösverdächtig. Dies deutet darauf hin, dass es sich bei den nachgewiesenen Pathogenen um Kontaminationen handeln könnte. Die Keime der

betroffenen Fälle waren dabei folgende: 3x Staphylokokkus epidermidis, 2x Propionibacterium acnes und 1x Staphylokokkus hominis. Aus dieser geringen Zahl an Kontaminationen lässt sich eine hohe Spezifität der Punktion ableiten.

In 83,8% (259/309) der Fälle hat die Keimanzucht aus der Punktion den mikrobiologischen Befund der intraoperativen Proben korrekt vorhergesagt. In den meisten Fällen lässt sich also sagen, dass es durch die Punktion gelingt einen Keim bzw. das Vorhandensein keines Keims korrekt widerzuspiegeln.

In den übrigen Fällen (16,2%; 50/309) unterscheiden sich die Ergebnisse: Entweder, weil die Punktion einen anderen Keim detektierte, als die Proben aus der Revision (5 Fälle), oder weil nur intraoperativ (33 Fälle) oder nur in der Punktion (12 Fälle) ein Keim nachgewiesen wurde.

Insgesamt besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Kulturergebnissen der Punktion und denen der intraoperativen Proben (Cramer V: 0,652, $p < 0,001$). Dabei wurde allerdings nicht der genaue Keimnachweis korreliert, sondern nur die Tatsache, ob ein Keimnachweis erbracht werden konnte oder nicht. Das bedeutet, dass hier auch der Nachweis unterschiedlicher Keime in Punktion und intraoperativem Material als übereinstimmendes Ergebnis gewertet wurde. Da nur insgesamt fünf der 309 Fälle von dieser Keimnachweis-Konstellation betroffen waren, nehmen wir an, dass diese geringe Anzahl die Signifikanz kaum beeinflusst und dass der Zusammenhang wie durch Cramer-V gezeigt wurde sehr stark ist. Bei diesen Ergebnissen kann nach gründlicher Recherche nicht auf adäquate Vergleichsliteratur Bezug genommen werden, da der untersuchte Zusammenhang in bisherigen Studien nicht behandelt wurde.

5.2 Abhängigkeit der angewandten Definition von der Diagnosestellung

Es wurden im Rahmen dieser Arbeit vier gängige Definitionen der PPI am Beispiel der Hüftprothese gegenübergestellt. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen auf, dass die PPI je nach angewandter Definition unterschiedlich häufig diagnostiziert wird. Die PRO-Implant-Definition ließ mit einer PPI-Diagnosehäufigkeit von 41,7% (129/309) am häufigsten die PPI-Diagnose zu. Die zweithäufigsten PPI-Diagnosen stellte die IDSA

mit 36,6% (113/309), gefolgt von der ICM mit 34,3% (106/309). Am seltensten – in 29,4% (91/309) der Fälle - wurde unter Anwendung der MSIS-Definition eine PPI festgestellt. Es scheint also eine Abhängigkeit zwischen angewandter Definition und der Wahrscheinlichkeit einer PPI-Diagnosestellung zu bestehen.

Nur vereinzelt wird in der Literatur auf diese Situation eingegangen. Abb. 13 zeigt Studien auf, die unterschiedliche Definitionen vergleichen. Dabei finden sich bezüglich der PPI-Diagnosehäufigkeiten in Abhängigkeit der angewandten Definition in den jeweiligen Studien ähnliche Verhältnisse wie in unserer Arbeit wieder (108–111). Während die vorgestellten Studien sich alle über eine Zeitspanne von 1-3 Jahren ziehen (108–111), bezieht unsere Studie Fälle aus einem Zeitintervall von fast 7 Jahren mit ein. Dabei beziehen die aufgeführten Studien alle ihr Patientenkollektiv aus Fällen bis 2017 (108–111), unsere Studie reicht bis 2019. Die hierbei erzielte höhere Fallzahl im Vergleich zu den anderen Studien ist von Vorteil für die statistische Aussagekraft.

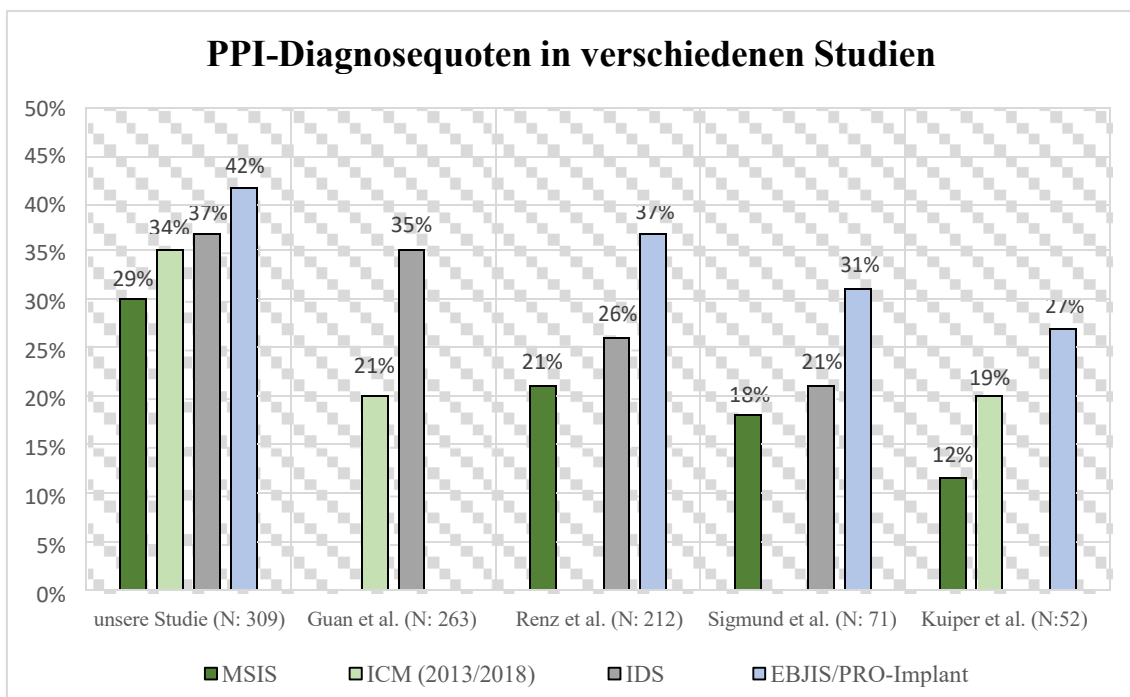


Abbildung 13: PPI-Diagnoseraten in Studien von Guan et al. (105), Renz et al (103), Sigmund et al. (104) und Kuiper et al. (111) verglichen mit den Diagnoseraten unserer Arbeit

Die Definitionen der PRO-Implant Foundation (68) und der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) aus dem Jahr 2014 (112) wurden an dieser Stelle aufgrund sehr ähnlicher Diagnoseschemata gleichgestellt. Dabei soll hier ein besonderes

Augenmerk auf die Verhältnisse der Diagnoseraten innerhalb einer Studie gesetzt werden. So zeigt sich, dass die Rangordnung PRO-Implant bzw. EBJIS > IDSA > ICM > MSIS hinsichtlich der PPI-Raten auf jede der aufgeführten Studien übertragbar ist (108–111). Dies untermauert die Reproduzierbarkeit der hier ermittelten Ergebnisse. Die aufgeführten Studien, sowie die Ergebnisse unserer Arbeit zeigen demzufolge, dass das angewandte Definitionsschema die Prävalenz der PPI entscheidend beeinflussen kann. So unterliegen die Diagnosehäufigkeiten teilweise Schwankungen von über 10%, je nachdem welche Definition Anwendung fand. In unserer Studie besteht beispielsweise eine Abweichung von 13% zwischen der PPI-Rate unter MSIS-Definitionsbedingungen und der unter PRO-Implant-Bedingungen. Dies schränkt auch die Vergleichbarkeit von Diagnostik-Parametern der PPI in unterschiedlichen Studien deutlich ein. Denn ein Parameter kann je nach angewandtem Goldstandard stark unterschiedliche Ergebnisse erzielen. In unserer Arbeit bildet sich das durch die teilweise großen Spannweiten der erzielten Sensitivitäten, Spezifitäten, PPW und NPW ab, welche die jeweiligen Parameter erzielen je nachdem welche Definition Anwendung fand. Bezogen auf die Sensitivitäten beispielsweise liegen 17,2% im Falle der mikrobiologischen Punktionsdiagnostik, 13,2% im Falle der Zellzahl und 9,3% im Falle der CRP-Konzentration zwischen der für den jeweiligen Parameter ermittelten höchsten und niedrigsten Sensitivität.

Daraus lässt sich schließen, dass das angewandte Definitionsschema beim Vergleich statistischer Ergebnisse immer Beachtung finden sollte. Nach Möglichkeit sollten nur derartige Studien verglichen werden, die denselben Goldstandard verwenden.

Unterschiedliche Ursachen kommen für die große Variabilität der Ergebnisse je nach angewandter Definition in Frage. Mögliche Gründe können beispielsweise Unterscheidungen der Definitionen hinsichtlich Art, Anzahl und Gewichtung ihrer Definitionskriterien, sowie die Variabilität hinsichtlich geforderter Grenzwerte sein. Setzt man bei der Diagnosestellung nun Wert darauf, mit möglichst hoher Wahrscheinlichkeit keine PPI zu übersehen, so ist der Einsatz der PRO-Implant Definition zu empfehlen. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit eine Low-Grade Infektion zu erfassen und bietet außerdem den Vorteil, dass bei der Diagnosestellung „keine PPI“ mit hoher Sicherheit tatsächlich davon ausgegangen werden kann, dass keiner PPI vorliegt. Will man dagegen möglichst keinen Patienten unnötig der PPI-Therapie

aussetzen, so ist die MSIS-Definition zu empfehlen. Das heißt, sollte ein Fall die MSIS-Kriterien für eine PPI erfüllen, so kann man sich als Untersucher am ehesten darauf verlassen, dass tatsächlich eine PPI vorliegt. In diesem Zusammenhang bewährt sich das MSIS-Definitionskonzept also als das sicherste und verlässlichste PPI-Diagnoseschema. Sucht man einen Kompromiss zwischen keine PPI übersehen (= PRO-Implant) und keine aseptische Komplikation als PPI einstufen (= MSIS), so bieten sich die IDSA- bzw. die ICM-Definitionen an.

Auf der anderen Seite ergeben sich durch die besonders hohen Diagnosequoten von PRO-Implant bzw. durch die besonders niedrigen der MSIS gewisse Risiken. Unter Anwendung des PRO-Implant Definitionsschemas erhielten nämlich vermehrt Patienten die PPI-Diagnose, obwohl sie laut allen anderen Definitionen infektionsfrei waren (14 Fälle). Entscheidend für die Diagnosestellung waren dabei meistens erhöhte Leukozytenzahlen im Punktat (in 7/14 Fällen). Seltener war der alleinige Nachweis eines Keims im Punktat (in 5/14 Fällen) bzw. der Nachweis eines laut PRO-Implant als hochvirulent bezeichneten Erregers (in 2/14 Fällen) entscheidend. Bei diesen 14 Fällen besteht eine erhöhte Gefahr, die Patienten dem aufwändigen Therapieprinzip der PPI auszusetzen, obwohl dieses nicht benötigt wird. Die MSIS-Definition geht dagegen ein erhöhtes Risiko ein, einigen Patienten die PPI-Therapie vorzuenthalten. Hier waren vermehrt Fälle von allen Definitionen als PPI eingestuft worden, bei denen die MSIS keine Infektion feststellte (14 Fälle). Auffallend war hierbei, dass diese Fälle aufgrund eines positiven Pathologiebefundes (bei 11/14 Fällen) und bzw. oder einer Zellzahlerhöhung auf über 2000 Zellen/ μ l im Punktat (bei 5/14 Fällen) durch die anderen Definitionen als PPI gewertet wurden. Auch hier bilden die ICM- und die IDSA-Definition wieder einen Mittelweg zwischen MSIS und PRO-Implant. Denn sie treffen nur sehr selten alleine eine andere Diagnose als alle übrigen Definitionen (1 Fall unter IDSA, 0 Fälle unter ICM).

Trotz der aufgeführten Unterschiede, die die Definitionen aufweisen, erzielten sie dennoch insgesamt hohe Übereinstimmungen: In 87,4% der Fälle stellten alle Definitionen dieselbe Diagnose. Aus den Ergebnissen der zuvor bereits aufgeführten Studie von Renz et al., in welcher Diagnosehäufigkeiten unter Anwendung der Definitionen von EBJIS, MSIS und IDSA ermittelt wurden, lässt sich eine Übereinstimmungshäufigkeit von 82,5% errechnen, was vergleichbar mit den hier

erzielten Werten ist (108). Es zeigt sich also, dass trotz verschiedener Schemata, nur wenige Fälle durch die Definitionen unterschiedliche Diagnosen erhalten. Diesen Fällen die richtige Therapie zukommen zu lassen, bleibt schwierig. In die Therapieentscheidung sollten bei solchen unsicheren Fällen neben umfassender Diagnostik auch Patientencharakteristika wie Alter, Vorerkrankungen und Wunsch bzw. Zielsetzung des Patienten miteinfließen.

Auch unsere Studie kann das Problem eines fehlenden Goldstandards nicht lösen. Ohne bestehenden Goldstandard lässt sich nicht sagen, welche Definition für welchen Fall Recht behält und welche nicht. So ist es beispielsweise auch möglich, dass eine Definition die richtige Diagnose stellt, obwohl alle anderen Definitionen eine andere Diagnose getroffen haben. Dies ist vermutlich auch der Grund, weshalb sich kaum Literatur zu diesem Thema findet. Denn ohne Goldstandard, lassen sich keine sicheren Sensitivitäten bzw. Spezifitäten eines Definitionsschemas errechnen. Im International Consensus Meeting spiegelt der geringe Zuspruch für ihren Definitionsvorschlag diese Ungewissheit wider: Fast 1/3 der Delegierten stimmten gegen das vorgeschlagene Definitionskonzept (67). Auch aus diesem Grund werden weiterhin regelmäßig neue Definitionen von verschiedenen Institutionen vorgestellt. Beispielhaft hierfür wäre der nachstehend beschriebene Definitionsvorschlag der EBJIS aus dem Jahr 2021 zu nennen (100). Ähnlich wie bei der ICM-Definition besteht ihr Definitionsschema aus einem Komplex an Kriterien, deren Erfüllung bzw. Nicht-Erfüllung einen Fall einer von drei Kategorien zuordnen lässt: „Keine PPI“ – „PPI wahrscheinlich“ – „bestätigte PPI“. Dabei werden die Kriterien allerdings nicht – wie im Falle der ICM-Definition – summiert, sondern es muss ein bestimmtes Kriterium erfüllt sein oder ein Grenzwert überschritten werden, um der Kategorie mit bestätigter PPI-Diagnose zugeordnet werden zu können. Beispielsweise würde eine Leukozytenzellzahl im Punktat über 3000 Zellen/ μ l bzw. ein Anteil an PMN von $>80\%$ die PPI-Diagnose absichern. Bei einer wahrscheinlichen PPI reicht hier ein Parameter allein für die Klassifizierung nicht aus. Es muss eine Kombination aus CRP-Erhöhung oder klinischen Auffälligkeiten zusammen mit einem auffälligen diagnostischen Parameter, wie etwa einer Zellzahl zwischen 1500 und 3000 Zellen/ μ l bzw. einem PMN-Anteil zwischen 65% und 80% erfüllt sein. Weitere Kriterien ihres Definitionsvorschlags sind Alpha-Dehpensine in der

Synovialflüssigkeit, mikrobiologische Analysen aus Punktat, intraoperativem Material und Sonikation, der histologische Befund, sowie auch das szintigrafische Bild (100).

5.3 Kultureller Keimnachweis aus der Punktion

Die Arbeit hat einen besonderen Fokus auf die präoperativ durchgeführte mikrobiologische Punktionsdiagnostik gesetzt. Ziel war es zu ermitteln, ob diese allein bereits ein sensitiver und spezifischer Parameter ist. Tatsächlich ergab die Auswertung hohe Spezifitäten, sowie hohe PPW. Dem gegenüber stehen allerdings deutlich geringere Werte für Sensitivität und NPW.

Zunächst zeigte sich, dass das Punktionsergebnis in 83-91% der Fälle mit dem Definitionsergebnis übereinstimmt.

In einem weiteren Schritt wurden auch Sensitivität, Spezifität, sowie PPW und NPW der Punktion bezogen auf die Definitionen errechnet. Im Mittel erreichte die Punktion dabei sehr hohe Spezifitäten zwischen 96,4% und 100%. Dies lässt schließen, dass bei den infektionsfreien Patienten nur selten eine falsch positive Punktion auftritt. Dagegen deuten die verhältnismäßig geringen Sensitivitäten von 59,7% bis 76,9% darauf hin, dass viele PPIs durch die kulturelle Punktionsanalyse übersehen werden.

Auch in der Literatur sind für die Spezifität der Punktion hohe Werte zwischen 88% und 100% beschrieben worden (58–65). Demgegenüber stehen die deutlich geringeren Sensitivitäten zwischen 60% und 86% (58–65). Demnach zeigt sich, dass die Ergebnisse dieser Arbeit sich gut in die Ergebnisse von Forschung und Literatur einordnen lassen. Eine Metaanalyse von Qu et al. aus dem Jahr 2013 untermauert diese These zusätzlich. In dieser 3.332 Patienten umfassenden Analyse errechneten Qu et al. aus Punktationen an Hüfte und Knie eine durchschnittliche Sensitivität von 72%, sowie eine hohe durchschnittliche Spezifität von 95%. Betrachtet man hier nun nur die Fälle mit Hüftprothesen, so ergeben sich aus 2.134 Patienten Durchschnittswerte von 70% und 94% für Sensitivität und Spezifität (66).

PPW und NPW der mikrobiologischen Punktionsdiagnostik, die aus unserer Arbeit hervorgehen, ordnen sich nicht ganz so gut in die Ergebnisse bisheriger Veröffentlichungen ein. So errechnen verschiedene Studien einen NPW von 91-98%

(59–61, 63–65). Unsere Arbeit ermittelte dagegen nur einen NPW zwischen 77,6% und 90,9%. Der hier erzielte PPW zwischen 90,9% und 100% übersteigt hingegen den Wertebereich von 15% bis 81%, welchen verschiedene Quellen für den PPW der Punktionsdiagnostik ermittelt haben (59–61, 63–65). Ursache könnte hier möglicherweise sein, dass unsere Werte auf Basis der Definitionsergebnisse errechnet wurden. Der Keimnachweis in der Punktion selbst ist dabei jedoch Teil der Definitionsschemata und beeinflusst somit das Ergebnis.

Sowohl die Literatur, als auch die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass bei Patienten ohne PPI mit hoher Sicherheit tatsächlich auch kein Keim nachgewiesen wird. Ein Keimnachweis macht somit eine PPI sehr wahrscheinlich, Kontaminationen sind unwahrscheinlich. Dementsprechend sollte dem Nachweis eines Keims eine entsprechende Therapie folgen. Da jedoch viele PPIs durch die alleinige mikrobiologische Punktionsdiagnostik übersehen werden, kann sich die mikrobiologische Punktionsdiagnostik nicht als Screening-Parameter bewähren.

Die ermittelte Übereinstimmungsquote von Punktions- und Definitionsergebnis, sowie auch die errechneten Sensitivitäten, Spezifitäten, PPW und NPW sind allerdings kritisch zu betrachten, da die Punktion selber einen Parameter in den Definitionsschemata darstellt. Dadurch steigert die positive Punktion automatisch die Wahrscheinlichkeit für eine PPI-Diagnose. Im Falle der PRO-Implant Definition reicht sogar die positive Punktion allein schon aus, um die PPI-Diagnose zu stellen, was zu einem PPW und einer Spezifität von 100% führt. Im Vergleich dazu liegen dieselben Werte unter MSIS-Definitionsbedingungen zwar ebenfalls sehr hoch (90,9% PPW, 96,8% Spezifität), eine positive Punktion führt hier aber zumindest nicht zwangsläufig zur Diagnosestellung. Es gilt zu berücksichtigen, dass das Ergebnis der Punktionsdiagnostik durch verschiedene Faktoren, wie Punktionsmenge, das gewählte Punktionsmedium, eine mögliche Materialverdünnung sowie die Einnahme von Antibiotika, beeinflusst werden kann (13, 16, 45). Zudem sollte bedacht werden, dass die Punktion nur die planktonischen Erreger und somit nicht direkt einen Biofilm erfasst, was falsch-negative Resultate zur Folge haben kann (46).

Da das Ergebnis der mikrobiologischen Punktionsdiagnostik keine Sicherheit bringt, sollten andere Parameter in das PPI-Diagnostikkonzept integriert werden. Besonders bei fehlendem Keimnachweis deckt oftmals erst die weitere Diagnostik eine PPI auf. Ob wirklich alle Patienten mit Komplikationen an der einliegenden H-TEP sich dieser invasiven Diagnostik aussetzen sollten, geht aus unserer Arbeit nicht hervor. Eine Veröffentlichung der Arbeitsgruppe für Implantatassoziierte Infektionen aus dem Jahr 2020 rät beispielsweise davon ab, jeden Patienten zu punktieren. Hauptgrund dieser Empfehlung seien jedoch nicht die Komplikationen der Punktion, sondern die hohe falsch positiv-Rate, die ihre Studie aufgedeckt hat, welche unsere Arbeit jedoch nicht bestätigen kann (77).

5.4 Leukozytenzahl im Punktat

Die Tatsache, dass die Zellzahl im Punktat teilweise ein Hauptkriterium, teilweise nur ein Nebenkriterium oder überhaupt kein Kriterium in den Definitionsschemata ist, zeigt, dass noch kein Konsens über die Wertigkeit der Zellzahlbestimmung bezüglich der PPI-Diagnostik besteht. Denn während die IDSA die Zellzahl im Punktat nicht in ihre Definition einbezieht, wird sie in den Definitionen von MSIS und ICM als Nebenkriterium aufgeführt und stellt bei PRO-Implant sogar ein eigenständiges PPI-Diagnosekriterium dar (23, 67–69).

Diese Arbeit konnte ermitteln, dass sowohl die Spezifität, als auch die Sensitivität der Zellzahlbestimmung im Punktat hohe Werte erzielt. Dadurch hebt sie sich gegenüber der kulturellen Punktionsdiagnostik als besserer Screening-Parameter der PPI ab. Im Falle geringer Materialgewinnung aus der Punktion sollte demzufolge eine Zellzahlbestimmung der kulturellen Anzucht vorgezogen werden.

Bei der Verwendung der Leukozytenzahl im Punktat ist zu erwähnen, dass in zwölf Fällen das Ergebnis der Zellzahlbestimmung als „<100“ und in vier Fällen als „>100.000“ im Befund angegeben wurde. Um die Werte für Berechnungen nutzen zu können, wurden sie zu den Zahlen „99“ bzw. „100.001“ abgeändert.

Mit einem Durchschnittswert von 12.862 Zellen/ μ l (0 - 100.001 Zellen/ μ l) liegt die Leukozytenzahl im Punktat deutlich über jeglichen Grenzwerten. Das liegt daran, dass im Falle einer PPI die Zellzahl - insbesondere bei akuten PPIs - massiv

ansteigen kann. Daher lohnt es sich die Zellzahl differenzierter zu betrachten. Abbildung 18 stellt die Mittel- und Medianwerte der Zellzahl aufgeteilt nach Symptombdauer dar.

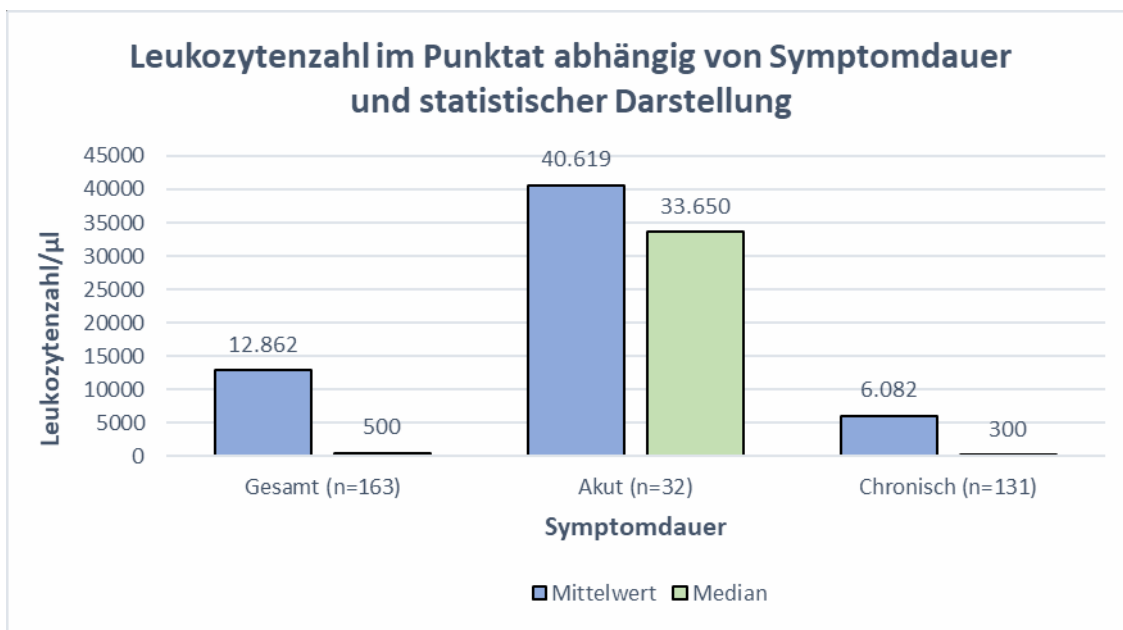


Abbildung 18: Median- und Mittelwerte der Zellzahl im Punktat mit Unterteilung je nach Symptombdauer

Hier fällt auf, dass besonders in Fällen mit akuter Symptomatik deutlich erhöhte Werte verzeichnet wurden. Denn für die akuten Fälle sind hier zum Großteil PPIs verantwortlich, woraus die hohen Mittel- und Medianwerte abgeleitet werden können. Betrachtet man dagegen die chronischen Fälle getrennt, so liegt die Zellzahl mit dem Median von 300 Zellen/ μ l klar unter allen Grenzwerten der hier behandelten Definitionen (67, 68). Trotz der massiven Unterschiede zwischen akuten und chronischen Fällen fordert nur die ICM-Definition unterschiedliche Grenzwert abhängig von der Symptombdauer. Auch unsere Arbeit konnte nachweisen, dass die Anhebung des Grenzwerts für akute Fälle einen höheren Youden-Index hervorbringen kann (s. unten).

Die weitere statistische Auswertung ergab Sensitivitäten von 80,6% - 93,8%, Spezifitäten von 88,7% - 100%, PPW von 77,6% - 100%, sowie NPW von 86,7% - 97,1% für die Zellzahl im Punktat. Eine Metaanalyse von Fine et al. aus dem Jahr 2018 filterte sieben Studien heraus, welche die Bestimmung der Leukozytenzahl in der Hüftprothesen-Komplikationsdiagnostik analysierten (79). Die untersuchten Studien

reichen von 2008 bis 2016 und umfassen zusammen ein großes Patientenkollektiv, was die Metaanalyse zu einem guten Literatur-Beispiel zum Thema Zellzahlbestimmung in der PPI-Diagnostik bei Hüftprothesen macht. Aus den insgesamt 1155 Fällen wurde durchschnittlich eine Sensitivität von 89,5%, sowie eine Spezifität von 85,8% für die Zellzahl im Punktat errechnet (79). Damit unterscheiden sich die Werte nur geringfügig von den hier erzielten Werten. Auch die Metaanalyse von Qu et al. welche insgesamt 2787 Fälle umfasst, erzielt vergleichbare Ergebnisse. Die Zellzahl erreicht hier eine Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 88% bei Grenzwerten zwischen 1100 Zellen/ μ l – 50.000 Zellen/ μ l (78). Im Vergleich zur mikrobiologischen Punktionsdiagnostik, fällt bei den in unserer Arbeit erzielten Werten für die Zellzahl besonders die um bis zu 22,8% höhere Sensitivität auf, die diese damit zu einem besseren Screening-Parameter der PPI-Diagnostik macht. Dagegen liegen Spezifität und PPW-Wert unterhalb der mikrobiologisch erzielten Ergebnisse.

Wie bereits bei der mikrobiologischen Punktionsdiagnostik diskutiert wurde, gilt auch für die Zellzahl im Punktat zu berücksichtigen, dass diese selbst ein Diagnosekriterium einiger Definitionen darstellt. Hierdurch wird die Diagnosestellung je nach Definition mehr oder weniger beeinflusst. Da die IDSA-Definition die Zellzahl im Punktat nicht in ihr Diagnoseschema integriert hat und somit keine direkte Abhängigkeit der Diagnosestellung vom Ergebnis der Zellzahl besteht, spiegeln sich unter Anwendung der IDSA-Kriterien die tatsächlichen Sensitivitäten und Spezifitäten der Zellzahl am besten wider. Eine Studie von Trampuz et al. verwendet ein der IDSA-Definition sehr ähnliches Diagnoseschema für PPIs. Der einzige Unterschied liegt darin, dass ihr Schema keine Unterscheidung zwischen hoch- und niedrigvirulenten Keimen macht. Sie erzielten in ihrer Studie bei einem Leukozyten-Cut-Off-Wert von 1700 Zellen/ μ l eine Sensitivität von 94%, sowie eine Spezifität von 88% für die Zellzahl im Punktat (113). Im Vergleich dazu lassen sich in unserer Arbeit ähnlich hohe Sensitivitäten und Spezifitäten für die Zellzahldiagnostik unter IDSA-Definitionsbedingungen ermitteln. So erbrachte die durchgeführte ROC-Analyse für einen Cut-Off Wert von 1600 Zellen/ μ l eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 91%. Dies spricht für die Reproduzierbarkeit der hier errechneten Werte.

Die durchgeführte ROC-AUC-Analyse stellt Sensitivitäten und Spezifitäten für verschiedene Grenzwerte der Zellzahl gegenüber. Dabei ergab sich der höchste Youden-

Index unter Anwendung der Diagnoseschemata von IDSA, MSIS und ICM bei einem Grenzwert von 3450 Zellen/ μ l. Für diesen Cut-Off Wert erzielte die Zellzahl Sensitivitäten von 83,3%-93,8% und Spezifitäten von 93,9%-99%. Die AUCs lagen dabei zwischen 90,3% und 94,9%. In der Literatur finden sich vergleichbare Werte: Cipriano et al. veröffentlichten 2012 eine Studie, in welcher ebenfalls ein Grenzwert von 3450 Zellen/ μ l den höchsten Youden-Index erbrachte. Für diesen Grenzwert ermittelten sie eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 93%. Dabei lag die AUC der ROC-Kurve bei 94,5%. Hierbei wurden allerdings nicht nur präoperative Zellzahlbestimmungen berücksichtigt, sondern auch Zellzahlbestimmungen aus intraoperativen Proben (114). Schinsky et al. errechneten einen Bestwert bei einem noch höheren Grenzwert. Dieser lag laut ihrer Arbeit bei 4200 Zellen/ μ l – dabei erreichte die AUC der ROC 94,3% (56).

Wendet man die PRO-Implant Definition an, nähert sich der hierbei ermittelte höchste Youden-Grenzwert von 1900 Zellen/ μ l (AUC: 88,1%) der Grenzwert-Empfehlung einer aktuellen Veröffentlichung der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik an. Diese rät eine Grenzwertsenkung auf 1500 Zellen/ μ l an (77). Eine Studie von Dinneen et al. kommt zu einem ähnlichen Schluss, denn sie ermittelte anhand einer ROC-Analyse einen idealen Grenzwert bei 1590 Zellen/ μ l. Bei diesem Cut-off Wert erzielten sie eine Sensitivität von 89,5% und eine Spezifität von 91,3% für die Zellzahlbestimmung im Punktat (76).

Da hier drei der vier untersuchten Definitionen bei einem Grenzwert von 3450 Zellen/ μ l den höchsten Youden-Index erzielen, lässt sich aus dieser Arbeit insgesamt nicht bestätigen, dass eine Senkung der aktuellen Grenzwerte auf unter 2000 Zellen/ μ l sinnvoll ist. Eine 2018 veröffentlichte Metaanalyse von Fine et al. stützt diese These. Sie deckt auf, dass Grenzwerte über 3000 Zellen/ μ l signifikant bessere Ergebnisse erzielen konnten, als solche unter 3000 Zellen/ μ l ($p < 0,001$) (79).

Bei Betrachtung der akuten Fälle zeigt sich, dass der Grenzwert des höchsten Youden-Index für die Zellzahl bei 4450 Zellen/ μ l liegt. Der Youden-Index lag hier mit 0,96 deutlich über dem Youden-Index von 0,82, welchen man bei einem Grenzwert von 10.300 Zellen/ μ l erhält. Demnach scheint die hohe Grenzwertfestlegung durch die ICM Definition auf 10.000 Zellen/ μ l in akuten Fällen ziemlich hoch gewählt, was verantwortlich für die vergleichsweise niedrigen Werte von Sensitivität (85,2%) und

NPW (55,6%) ist. Nichtsdestotrotz fällt der Youden-Index hier bei Werten unter 1000 Zellen/ μ l deutlich ab, weshalb eine Grenzwertanhebung bei akuter Symptomatik insgesamt sinnvoll erscheint. Daraus lässt sich die Empfehlung ableiten, eine Differenzierung der Grenzwerte je nach Symptombdauer in PPI-Definitionskonzepten durchzusetzen.

5.5 CRP-Konzentration im Blut

Die CRP-Konzentration im Blut stellt ein Minorkriterium der ICM- und MSIS-Definitionen dar (67, 69). Auch sie wurde in dieser Arbeit analysiert, mit dem Ziel Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Untersuchung zu errechnen. Insgesamt liefert diese Arbeit für die CRP-Diagnostik überraschend gute Ergebnisse, insbesondere im Hinblick auf den Einsatz des CRP-Wertes zum schnellen und wenig invasiven PPI-Ausschluss.

Es stellte sich heraus, dass die CRP-Konzentration je nach angewandter Definition Sensitivitäten zwischen 77,4% und 86,7% erreichte. Die Spezifitäten lagen zwischen 70,3% und 78,5%. Diese Ergebnisse bilden sich jedoch nur zum Teil in der Literatur ab. Verschiedene Studien errechnen für die CRP-Konzentration bei Grenzwerten zwischen 1,0 und 1,5 mg/dl Sensitivitäten zwischen 85% und 96% (56, 65, 114–116). Andere Studien wiederum ordnen ihr nur Sensitivitäten zwischen 55% und 67% zu und liegen damit deutlich unter den hier erzielten Werten (62, 63, 108). Die Spezifitäten lassen sich in der Literatur ähnlich variabel wiederfinden. So stehen auf der einen Seite Studien, die mit Werten von 64% bis 79% nah an das Ergebnis dieser Arbeit heranreichen (56, 62, 63, 108). Auf der anderen Seite übertreffen einige Studien die hier erzielten Werte mit Spezifitäten zwischen 80% und 92% (65, 114–116).

Der PPW liegt in dieser Arbeit sogar nur zwischen 58,0% und 73,2%. Der NPW erreicht dagegen Werte von 80,2% bis 91,7%. Diese Verhältnisse finden sich in der Literatur ähnlich wieder. Dort werden PPW zwischen 22% und 80%, sowie NPW zwischen 73% und 99% beschrieben (56, 62, 63, 65, 108, 114–116). Sollte ein Testergebnis also positiv ausfallen, so können sowohl die Ergebnisse dieser Arbeit, als auch die der Literatur nur mit großer Unsicherheit die PPI-Diagnose annehmen – fällt der Test dagegen negativ aus, so ist nur selten doch von einer PPI auszugehen.

Die großen Differenzen zwischen den Ergebnissen aus Vergleichsliteraturen untereinander und aus unserer Arbeit zeigen auf, dass eine zuverlässige Aussage aus der Höhe des CRP-Wertes nur unter besonderer Vorsicht gezogen werden sollte. Die Indikation zu weiterer Diagnostik sollte daher großzügig gestellt werden. Allein der NPW konnte sowohl in der existierenden Fachliteratur, als auch in dieser Arbeit überzeugen, sodass ein geringer CRP-Wert eine Infektion relativ gut ausschließen kann.

Die ROC-Analyse der CRP-Konzentration ergab einen maximalen Youden-Index je nach Definition bei Grenzwerten von 1,05 mg/dl oder 1,25 mg/dl. Damit liegt der Wert geringfügig über dem von ICM und MSIS genutzten Grenzwert von 1,0 mg/dl (67, 69). Auch andere Studien vermitteln Grenzwerteempfehlungen bei über 1,0 mg/dl: Greidanus et al. beschreiben optimale Sensitivitäts-/Spezifitätskombinationen bei einem Cut-Off-Wert der CRP-Konzentration von 1,35 mg/dl (116). Cipriano et al. würden den Grenzwert sogar auf 1,5 mg/dl setzen und erzielen in ihrer ROC-Kurve eine AUC von 88% (114). Im Vergleich dazu erzielten hier die ROCs der CRP-Konzentration AUCs von 83,4% und 85,1% und damit geringere als die Zellzahl im Punktat erreichte. Durch Festlegung eines Grenzwertes unterhalb des mittels Youden-Index ermittelten idealen Grenzwertes steigt die Sensitivität auf Kosten der Spezifität. Soll der CRP-Wert als Screening-Parameter dienen, so ist eine möglichst hohe Sensitivität erforderlich. Dies erhöht außerdem die Wahrscheinlichkeit eine Low-grade Infektion zu erfassen. Möglicherweise wird aus diesem Grund von den Definitionen bewusst der Grenzwert für die CRP-Konzentration auf 1,0 mg/dl gesetzt, obwohl der Idealwert laut Grenzwertanalysen der Literatur – wie auch hier – geringfügig oberhalb von 1,0 mg/dl zu liegen scheint (114, 116).

Es zeigt sich, dass eine Grenzwertsenkung auf 0,5 mg/dl dem CRP-Wert Sensitivitäten zwischen 85,8% und 94,7% verleiht. Zwar führt dies gleichzeitig zu einem Spezifitätsabfall auf 54,4% – 60,7%, dennoch lässt sich folgender Schluss daraus ziehen: Sollte ein Patient mit einliegender Hüftprothese eine CRP-Konzentration im Blut unter 0,5 mg/dl aufweisen, so ist eine PPI als unwahrscheinlich einzustufen. CRP-Werten über diesem Grenzwert sollte auf jeden Fall eine weitere Diagnostik folgen, sie spiegeln allerdings nur in weniger als 2/3 der Fälle tatsächlich ein Infektionsgeschehen

an der Prothese wider. Zum Ausschluss einer PPI ist diese Grenzwertsetzung demnach als sehr sinnvoll anzusehen. Damit unterstützt diese Arbeit das Ergebnis einer Veröffentlichung von Mühlhofer et al., welche ebenfalls den Einsatz eines CRP-Cut-Off-Wertes von 0,5 mg/dl zum PPI-Ausschluss nahelegt (117).

Für die Fälle mit akuter Symptomatik, ließ sich bei einer AUC von 89,5% der maximale Youden-Index bei einem Grenzwert von 5,4 mg/dl ermitteln. Damit liegt der Grenzwert, den die ICM-Definition für Fälle mit akuter Symptomatik vorgibt deutlich über dem hier ermittelten maximalen Youden-Index-Grenzwert. Setzt man den Grenzwert auf 10 mg/dl, so reduziert sich der Youden-Index von 0,71 auf unter 0,4. Das lässt den Schluss zu, dass ein solch hoher Grenzwert, wie ihn die ICM Definition vorgibt nicht als sinnvoll erachtet werden kann. Dies äußert sich in den sehr geringen Werten von Sensitivität (=40%) und NPW (=30%), welche die CRP-Konzentration unter Anwendung der ICM-Definition bei akuten Fällen erzielte. Dies ergibt sich dadurch, dass von den insgesamt 44 akuten Fällen mit CRP-Bestimmung 35 Fälle nach dem Diagnoseschema der ICM eine PPI-Diagnose erhielten, dabei lag aber nur in 14 dieser Fälle auch eine CRP-Erhöhung auf über 10 mg/dl vor (=Sensitivität von 40%). Demnach wurde in der Kategorie der im Endeffekt PPI-diagnostizierten Fälle nur bei wenigen auch tatsächlich ein solch hoher CRP-Wert nachgewiesen. Zudem erfüllten viele der Fälle mit CRP-Werten unterhalb des Cut-Off Wertes von 10,0 mg/dl im Endeffekt genug andere Kriterien der ICM-Definition, um eine PPI diagnostizieren zu können. So wurde bei 30 der 44 akuten Fälle ein CRP-Wert unterhalb des Cut-Offs dokumentiert, von diesen waren aber laut ICM-Definition im Endeffekt nur neun tatsächlich mit dem Ergebnis „keine PPI“ behaftet (=NPW von 30%).

Es zeigt sich aber auch, dass bei Grenzwerten zwischen 0,8 mg/dl und 2 mg/dl der Youden-Index ebenfalls auf unter 0,4 abfällt, sodass die Gleichbehandlung akuter und chronischer Fälle, wie es von den MSIS, IDSA und PRO-Implant Definition gehandhabt wird (23, 68, 69), bezüglich der CRP-Konzentration auch nicht der richtige Weg zu sein scheint. Somit lässt sich auch für die CRP-Konzentration schlussfolgern, dass eine Anpassung des Grenzwertes bei akuter Symptomdauer – im Sinne einer adäquaten Grenzwertanhebung - Einzug in die PPI-Definitionen finden sollte.

Die Ergebnisse unserer Arbeit lassen unabhängig von der Symptombdauer die Überlegung zu, die Punktion zu unterlassen, sollte ein Patient eine CRP-Konzentration im Blut von unter 0,5 mg/dl aufweisen. In solchen Fällen könnte man dem Patienten damit eine invasive Untersuchung ersparen. Der Vorteil der Einsatzmöglichkeit des CRP-Wertes als Ausschlussparameter der PPI hebt diese Diagnostik von der kulturellen Keimanzucht des Punktats, welche mit geringen Sensitivitäten assoziiert ist, ab. Die CRP-Bestimmung bringt zudem den Vorteil mit sich, dass man in relativ kurzer Zeit, mit geringem Aufwand und mit nur wenig Invasivität verbunden, ein Ergebnis bekommt und damit die Tendenz der weiteren Diagnostik erraten kann.

5.6 Neue Möglichkeiten der PPI-Diagnostik

Obwohl es bisher keinen Konsens bezüglich eines Goldstandards der PPI-Diagnose gibt (67, 100), werden neue Infektparameter erforscht, um die Diagnose-Sensitivität und -Spezifität zu steigern. So ist an dieser Stelle besonders die ICM-Definition hervorzuheben, die mit der Integration von Leukozytenesterasen- bzw. Alpha-Defensin-Bestimmungen aus der Synovialflüssigkeit in ihr Definitionsschema bereits zwei neueren Untersuchungstechniken Einfluss auf die Diagnosestellung gewährt (67). Auch PRO-Implant misst mit der Aufnahme der Sonikation in ihr Schema einer neueren Technik Bedeutung bei (68). Das von der EBJIS im Jahr 2021 vorgestellte Definitionskonzept integriert ebenfalls neuere Untersuchungstechniken, wie etwa die Sonikation oder die Messung des Alpha-Defensins in der Synovialflüssigkeit (100).

Sonikation

Die bisher eingesetzten mikrobiologischen Untersuchungsmethoden können die in Biofilmen befindlichen Keime kaum erfassen (19, 46). Denn nur die planktonischen Erreger sind diesen Diagnostiken zugänglich (19, 46). Gerade nach Anwendung einer Antibiotikatherapie sind jedoch planktonische Erreger trotz vorhandener PPI häufig nicht nachweisbar (19). An dieser Stelle kann durch Einsatz der Sonikation Abhilfe geschaffen werden. Dabei handelt es sich um ein Verfahren, bei welchem mittels Ultraschalls die Keime aus dem Biofilm gelöst und nachgewiesen werden können (118). Eine Studie von Trampuz et al. kommt zu dem Schluss, dass diese Technik – vor allem bei vorheriger antibiotischer Therapie - bessere Ergebnisse erzielt als die konventionelle

mikrobiologische Analyse von Probenmaterial. So ermitteln sie bei einer 331 Fälle umfassenden Studienpopulation eine Sensitivität von 78,5% durch den Einsatz der Sonikation, während bei der klassischen kulturellen Anzucht von Gewebeproben die Sensitivität in dieser Studie nur 60,8% betrug ($p < 0,001$). Beide Verfahren erzielten ähnlich hohe Spezifitäten von 98,8% (Sonikation) und 99,2% (klassische kulturelle Anzucht) (119). Auch weitere Studien schlussfolgern eine Zunahme der Sensitivität durch die Sonikation gegenüber der konventionellen mikrobiologischen Gewebeprobenanalyse, bei gleichzeitig hohen Spezifitäten beider Verfahren (120, 121). Aus klinischer Sicht sollte jedoch bedacht werden, dass es sich bei der Sonikation um ein aufwendiges Verfahren handelt, welches daher ein hohes Kontaminationspotential birgt.

Leukozytenesterase

Die Leukozytenesterase wird unter Einsatz eines Teststreifens nachgewiesen und deutet damit auf ein infektiöses Geschehen hin (122). Denn bei der Leukozytenesterase handelt es sich um ein Enzym, welches bei vorliegender Infektion von Granulozyten sezerniert wird und dann im Punktionsmaterial nachgewiesen werden kann (122, 123). Demzufolge hängt die Leukozytenesterasen-Konzentration von einer vorgeschalteten Granulozytenreaktion ab. Jedoch betonen Pravizi et al. in ihrer Studie, in welcher sie für die Leukozytenesterase eine höhere Spezifität und einen höheren PPW ermitteln, als für die Zellzahl, die Fähigkeit der Leukozytenesterase auch abgestorbene und lysierte Zellen zu erfassen (124). Eine Metaanalyse von Wyatt et al. bringt für den Leukozytenesterase-Test eine Sensitivität von 81%, sowie eine Spezifität von 97% hervor. Dabei umfasst die Analyse für die Leukozytenesterase-Diagnostik 545 Patientenfälle (125). Renz et al. erzielen dagegen für die Leukozytenesterase nur eine Sensitivität von 58% bei einer ebenfalls hohen Spezifität von 95,3% (108).

Der Leukozytenesterase-Test weist eine relevante Problematik in seiner Anwendbarkeit auf. Denn zahlreiche Tests verlieren - häufig durch Blutbeimischungen - ihr Verwertbarkeit (108, 126). So waren laut einer Studie von Wetters et al. bis zu einem Drittel der Tests nicht verwertbar (126). Bei Renz et al. waren es 26% der Tests (108). Von großem Vorteil sind jedoch die kostengünstige Umsetzung, sowie der schnelle Erhalt eines Befundresultats (124–127).

Alpha-Defensin

Beim Alpha-Defensin handelt es sich um ein antimikrobielles Peptid (123). Dieses hängt ebenfalls von der Reaktion der Granulozyten ab, da es durch diese bei Erregerkontakt freigesetzt wird (123). Bei einer PPI steigt daher die Konzentration des alpha-Defensins intraartikulär an und kann dann mithilfe eines Schnelltests nachgewiesen werden (117). Unter Anwendung der Definitionen von MSIS und EBJIS erzielen Kuiper et al. für den Alpha-Defensin-Schnelltest insgesamt gute Sensitivitäten (EBJIS: 71%; MSIS: 100%) und Spezifitäten (EBJIS: 97%; MSIS: 89%) (111). Auch Renz et al. untersuchen diese Diagnostik unter Anwendung derselben Definitionen, erzielen dabei jedoch für die Sensitivität schlechtere Ergebnisse. Unter EBJIS-Definitionsbedingungen liegt diese dort bei nur 54%, unter MSIS Bedingungen bei 84,4%. Die Spezifitäten dagegen zeichnen sich auch hier durch hohe Werte von über 96% aus (108). Vorteile der Alpha-Defensin-Diagnostik sind zum einen seine schnelle und einfache Durchführung (117, 125). Zum anderen ist von großem Vorteil, dass eine antibiotische Behandlung ihren Nachweis nicht beeinflusst (128). Außerdem verliert die alpha-Defensin-Diagnostik durch Blutbeimischungen nicht ihre Verwertbarkeit, wie es etwa bei der Leukozytensesetase häufig der Fall ist (108).

5.7 Methodik

Patientenkollektiv

Aufgrund des retrospektiven Designs der Arbeit ergeben sich einige Schwächen in der Methodik. In die Studie einbezogen wurden im Zeitraum von Juni 2012 bis Dezember 2019 insgesamt 309 Patienten. Die Zusammensetzung der Studienpopulation hängt dabei von unseren vorgegebenen Einschlusskriterien ab. Das einflussreichste Kriterium war dabei das Vorliegen einer kulturellen Anzucht präoperativ gewonnenen Punktionsmaterials. Besonders häufig von einer fehlenden Punktion betroffen waren Fälle, die sich zu Beginn des erhobenen Zeitfensters im KLH vorstellten. So war im Zeitfenster von 2012 bis 2014 der Ausschlussgrund für die Aufnahme in unsere Studie in 68,1% (211/310) der Fälle die fehlende Punktion. Demgegenüber konnten ab dem Jahr 2015 nur noch 47,3% (301/636) der Fälle aufgrund fehlender Punktion nicht

eingeschossen werden. In diesen Werten zeigt sich, dass etwa ab dem Jahr 2015 eine Standardisierung der präoperativen Punktion begann. Dabei war das Ziel der standardisierten präoperativen Probengewinnung primär der zuverlässige Ausschluss einer PPI durch die kulturelle Anzucht der Proben. Die Ergebnisse dieser Arbeit kommen jedoch zu dem Schluss, dass die kulturelle Anzucht dieser Erwartung nicht gerecht werden konnte. Die Zellzahl dagegen scheint hierfür besser geeignet zu sein.

Die Punktion als vorausgesetztes Einschlusskriterium ist einer der Hauptgründe dafür, dass die hier ermittelten PPI-Raten nicht die tatsächliche Prävalenz der PPI widerspiegeln. Deuten in der klinischen Untersuchung alle Befunde auf eine aseptische Komplikation hin, wird gelegentlich von einer Punktion abgeraten (77). Dies hebt den PPI-Anteil in der Studienpopulation an.

Zudem waren Abnahme und Auswertung mindestens zweier intraoperativer Proben notwendig, um einen Fall in die Studie aufzunehmen. Ist ein Fall klinisch hinsichtlich einer PPI auffällig gewesen oder ergaben sich für den Operateur intraoperativ Hinweise auf einen Infekt, so hat das häufiger eine höhere Anzahl an Probenentnahmen zur Folge. Eine höhere Anzahl an Probenentnahmen steigert die Wahrscheinlichkeit für eine Keimdetektion. Mehr Proben führen also zu häufigeren PPI-Diagnosen und das betrifft vermehrt Fälle mit prä- und intraoperativ gesteigertem PPI-Verdacht. Fälle mit geringem Infektverdacht unterschreiten daher eher die für die Aufnahme in die Studie notwendige Mindestanzahl von zwei intraoperativen Proben. Auch das führt zu einer Erhöhung des Anteils der PPI-Diagnosen in der Studienpopulation. Betroffen davon waren hier 42 Fälle, welche aufgrund zu weniger Probenentnahmen nicht in die Studie aufgenommen wurden. Auch Low-grad Infektionen, die sich klinisch oft unauffällig präsentieren, waren daher häufiger mit einer geringeren Anzahl an Probenentnahmen verbunden, was deren Diagnosestellung sowie ihren Einbezug in die Studie zusätzlich erschwert haben könnte. Zur Vermeidung daraus resultierender Verzerrungen ist für die Zukunft eine Standardisierung der Probenentnahmen-Anzahl zu empfehlen. Dies wird bspw. auch durch die IDSA-Definition angeraten, die drei bis fünf Probenentnahmen empfiehlt (23). Die ICM spricht ebenfalls die Empfehlung aus, dass mindestens drei intraoperative Probenentnahmen in jeder Revisionsoperation erfolgen sollten (67). In unserer Arbeit wurden intraoperativ im Durchschnitt 2,8 (2-6) Proben entnommen, der Medianwert lag bei drei Probenentnahmen.

Eine Reduktion der PPI-Diagnosequote ergibt sich dagegen durch Fälle, die so eindeutig auf einen PPI hindeuten, dass die Punktion nicht als notwendig erachtet wurde. Liegt eine Fistel vor, so diagnostizieren alle hier behandelten Definitionen eine PPI. Dementsprechend sehen viele Untersucher in solchen Fällen nicht die Notwendigkeit einer Punktion oder ersetzen diese durch einen Abstrich, was für die Aufnahme in die Studie nicht ausreichte.

In dieser Arbeit dominieren die Faktoren, welche den Anteil an PPI-Diagnosen steigern deutlich über denen, die ihn senken. So wurde hier im Durchschnitt über alle Definitionen die PPI in 35,3 % der Fälle diagnostiziert, während laut EPRD Jahresbericht im Jahr 2018 nur 15,2% der Folgeeingriffe an Hüftprothesen aus dieser Komplikation resultierten (1).

Einbezogene Diagnostik

Eine weitere wichtige Limitation dieser Arbeit ergibt sich durch die erhobenen Parameter. Es konnten nicht alle auf eine PPI hinweisenden Parameter erhoben werden. Grund dafür ist, dass es sich dabei zum Teil um Diagnostiken handelt, bei welchen im KLH keine standardisierte Anwendung beim Auftreten von Prothesen-Komplikationen erfolgte. Einige Parameter konnten daher nur bei einem Bruchteil der Fälle erhoben werden, andere Parameter wurden gar nicht in der Studie berücksichtigt. Eine Studie von Ahmad et al. hat die Problematik des fehlenden einheitlichen Konzepts bezüglich der durchzuführenden Diagnostik einer PPI untersucht (129). Sie führten eine Umfrage bei europaweit tätigen Chirurgen durch, welche die von ihnen eingesetzte Diagnostik abfragt. 262 Chirurgen nahmen im Zeitraum von August 2015 bis März 2016 an der Umfrage teil. Die Auswertung aus deren Antworten kam zu dem Ergebnis, dass die CRP-Wert-Bestimmung im Blut (97,7%), sowie die mikrobiologische Untersuchung von Synovialflüssigkeit (97,7%) von fast alle Chirurgen zur PPI-Diagnostik eingesetzt werden. Dagegen gaben nur <75% der Chirurgen an die zytologische Diagnostik zu nutzen, um eine PPI zu diagnostizieren (Zellzahl: 74,8%, PMN-Anteil: 65,8%). Sie weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass der zytologischen Punktionsdiagnostik mehr Beachtung geschenkt werden sollte. Ein weiteres häufig eingesetztes Diagnostikum war die Röntgenuntersuchung (87,6%). Dagegen fanden neuere Diagnostiken, wie die Sonikation (36%) und der Nachweis von

Leukozytenesterasen und alpha-Defensinen in der Synovialflüssigkeit (jeweils <20%), weniger Anwendung (129).

In unserer Studie wurde die Leukozytenzahl im Punktat bei nur 53% der Patienten bestimmt. Dieser geringe Anteil an Zellzahlbestimmungen spiegelt die Tatsache wider, dass im KLH, wie auch anderenorts (129), die mikrobiologische Punktionsdiagnostik der zytologischen lange Zeit vorgezogen wurde. Die Tendenz hin zu mehr Zellzahlbestimmungen zeichnet sich in unserer Arbeit dennoch deutlich ab: So wurden im Zeitraum von 2012 bis 2014 nur bei 43,3% (26/60) der Fälle das Punktionsmaterial auf die Zellzahl hin untersucht. Von 2015 bis 2018 sind es dann 48,6% (101/208) der Fälle. Allein im Jahr 2019 wurde dann bei 70,7% (29/41) der Fälle eine Bestimmung der Zellzahl aus dem gewonnenen Punktat durchgeführt. Die Ergebnisse der Arbeit unterstützen den Trend, der Zellzahlbestimmung mehr Beachtung zu schenken. Denn diese zeichnet sich hier als deutlich besseres Screening-Diagnostikum der PPI im Vergleich zur Mikrobiologie aus.

Insbesondere Parameter, die in dieser Studie keine Berücksichtigung fanden, beeinflussen die Diagnosestellungen durch die verschiedenen Definitionen in unterschiedlichem Ausmaß. So wurden beispielsweise alle Parameter der IDSA-Definitions-Kriterien erhoben, sollten sie bestimmt worden sein. Dagegen weisen die Ergebnisse aller anderen Definitionen Lücken auf, da nicht die vollständige Diagnostik einbezogen wurde. So betrifft das im Falle von PRO-Implant die Sonikation, sowie den Granulozytenanteil im Punktat. Bei der MSIS Definition wurden zwei der sechs Nebenkriterien nicht berücksichtigt: weder der Anteil neutrophiler Granulozyten im Punktat bzw. in intraoperativen Proben, noch die Neutrophilenzahl pro HPF in der Histologie wurden erhoben. Ein Fall, bei dem die Hauptkriterien unauffällig waren, konnte dann nur als PPI eingestuft werden, wenn alle vier erhobenen Nebenkriterien erfüllt waren. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit für falsch-negativ eingestuft Fälle und könnte ein weiterer Grund dafür sein, dass die MSIS-Definition in unserer Studie diejenige mit der geringsten PPI-Rate ist. Es ist vermutlich davon auszugehen, dass die MSIS unter besseren Voraussetzungen, höhere PPI-Diagnosequoten erzielt. Die ICM-Definition ist bezüglich ihrer Nebenkriterien auch etwas lückenhaft. Es wurden weder D-Dimere im Blut, noch Leukozytenesterasen, Alpha-Defensine, oder der Anteil Neutrophiler Granulozyten in der Synovialflüssigkeit bestimmt bzw. erhoben. Da die

Minorkriterien bei der ICM-Definition aber zahlreich sind, sollte der Einfluss auf die PPI-Diagnoserate nicht so relevant sein, wie im Falle der MSIS-Definition. Dennoch ist davon auszugehen, dass unter Einbezug aller Parameter, mehr Patienten als PPI eingestuft worden wären, als es diese Arbeit zuließ.

Eine zusätzliche Problematik ergab sich durch die nicht absolut klaren Diagnoseschemata. So führt die MSIS-Definition beispielsweise die Leukozytenzellzahl im Punktat als Diagnosekriterium auf, legt jedoch keinen klaren Grenzwert fest (69). Daher wurde in dieser Arbeit der Grenzwert – angelehnt an den Grenzwert der Pro-Implant-Definition (68) - auf 2000 Zellen/ μ l gesetzt. Die Definitionen der IDSA, PRO-Implant und MSIS lassen bereits bei einfachem Nachweis hochvirulenter Keime die Diagnosestellung einer PPI zu (23, 68, 69). Nun gibt es allerdings keine einheitliche Einteilung, welche Keime als hochvirulent gewertet werden dürfen, weshalb im Rahmen dieser Arbeit nur die explizit von den jeweiligen Definitionen aufgeführten Beispiele für hochvirulente Erreger als solche eingestuft wurden. Dies sind für PRO-Implant *Staphylokokkus aureus*, Streptokokken, sowie *Escherichia coli* (68). MSIS und IDSA führen nur *Staphylokokkus aureus* als Beispiel auf, während die ICM-Definition keine Unterscheidung zwischen hoch- und niedrigvirulent macht (23, 67, 69).

Untersucherabhängigkeit

Ein weiteres Problem der Datenerhebung ist die Untersucherabhängigkeit einiger Parameter. So hängt es einerseits durch die fehlende Standardisierung stark vom Untersucher ab, welche Diagnostiken durchgeführt werden. Andererseits können je nach Untersucher Befunde unterschiedlich interpretiert werden. Beispielsweise wird der Nachweis von Eiter möglicherweise nicht von jedem Operateur als Eiter eingestuft bzw. dokumentiert. Dieser Faktor stellt ein Nebenkriterium in den Definitionen von ICM, sowie MSIS dar (67, 69). Bei PRO-Implant und IDSA wird der Eiternachweis sogar als Hauptkriterium aufgeführt, sodass dieser allein bereits die PPI-Diagnose fällen kann (23, 68). Auch die histopathologische Befundung intraoperativer Materialien hängt vom Untersucher ab. Teilweise klassifizierte der Pathologe das Ergebnis nicht nach Morawietz-Kriterien, sodass aus dem Befund-Brief des Pathologen eine Einstufung in septisch oder aseptisch interpretiert werden musste. Die korrekte Einordnung eines Befundes anhand der PMN-Zahl pro HPF wird durch einen ständigen Wandel der

Grenzwerte für einen Infektverdacht erschwert. So definiert die MSIS die Anzahl von fünf Granulozyten pro HPF als infektverdächtig, jedoch mit der Zusatzinformation, dass die histologische Analyse vom Operateur abhängen sollte (69). Die IDSA-Definition überlässt dagegen die Beurteilung vollständig dem Pathologen (23). Im Pocket-Guide der PRO-Implant aus dem Jahr 2018 wird die Grenze zum Infektverdacht bei ≥ 23 Neutrophilen/10 HPF gesetzt (68). Die ICM erwägt dagegen sowohl 5 als auch 10 Neutrophile/HPF als passende Grenzwerte (67).

Auch die Punktion kann vom Untersucher oder vom Patientenfall abhängen: Denn sowohl Punctionstechnik, Hygienemaßnahmen und Punctionsmenge, als auch Patienteneigenschaften haben Einfluss auf die Verwertbarkeit und das Ergebnis der Diagnostik (13, 16, 45, 73). Probenverdünnungen können teilweise auch ohne Dokumentation erfolgt sein und zu einer Verfälschung des Ergebnisses geführt haben. In 14 eingeschlossenen Fällen lag eine dokumentierte Punctio sicca vor, welche ein Anspülen des Gelenks oder eine Verdünnung gewonnenen Materials erforderlich machten. Dies reduziert die Wahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer PPI den verantwortlichen Keim zu detektieren und erhöht gleichzeitig das Risiko einer Kontamination (73, 130). Tatsächlich konnte in zwei dieser Fälle mit dokumentierter Punctio sicca ein Keim nachgewiesen werden. Dabei konnte bei einem Fall intraoperativ der Nachweis desselben Keims erhoben werden. Im anderen Fall jedoch, konnten die intraoperativ entnommenen Proben den präoperativ detektierten Keim (*Staphylokokkus capitis*) nicht bestätigen und auch andere klassische Infektionsparameter konnten nicht von der Präsenz eines Infektionsgeschehens überzeugen, weshalb hier von einer Kontamination ausgegangen werden sollte.

Fehlender Goldstandard

Ein weiteres elementares Problem dieser Arbeit ergibt sich daraus, dass kein Goldstandard der PPI-Diagnostik existiert. Somit mussten alle errechneten Sensitivitäten, Spezifitäten, PPWs und NPWs der untersuchten Diagnostikparameter auf die verschiedenen Definitionen bezogen werden, ohne dass im Endeffekt klar war, ob die Definition einen Fall überhaupt richtig diagnostiziert hat. Diese untersuchten Parameter - Mikrobiologie und Zellzahl im Punktat, sowie der CRP-Wert - stellen jedoch selbst Diagnosekriterien der Definitionen dar. Daraus ergibt sich, dass ein

solcher Parameter direkt die Diagnosestellung beeinflusst. Dies nimmt Einfluss auf die ermittelten Sensitivitäten, Spezifitäten, PPWs und NPWs. Stellt ein Parameter beispielsweise ein Hauptkriterium in eine Definition dar, so werden sein PPW und seine Spezifität immer bei 100% liegen. Auch hieraus lässt sich schlussfolgern, dass je nach gewähltem Goldstandard die Sensitivitäten, Spezifitäten, PPWs und NPWs deutlich variieren können.

6 Zusammenfassung/Fazit

Die PPI ist eine seltene aber schwerwiegende Komplikation nach Implantation einer Hüftprothese. Diese Arbeit hat verschiedene Aspekte bezüglich der Diagnostik und Definition der PPI untersucht. Der primäre Fokus lag auf der mikrobiologischen Punktionsdiagnostik und seiner Korrelation mit mikrobiologischen Befunden aus intraoperativen Proben. Hierbei lässt sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit schlussfolgern, dass ein Keimnachweis aus der Punktion in der Regel eine Infektion beweist. Allerdings ist die kulturelle Anzucht von Punktionsmaterial nicht als Screening-Parameter der PPI geeignet. Zu häufig lässt sich, trotz vorliegender PPI kein Keim anzüchten. Dagegen zeigte sich die Zellzahl im Punktat als geeigneter Screening-Parameter. Entgegen des bisher in der Klinik üblichen Vorgehens bedeutet dies, dass bei geringem Materialgewinn aus der Punktion, die Zellzahlanalyse der kulturellen Anzucht vorgezogen werden sollte.

Zudem war die Gegenüberstellung der verschiedenen Definitionen einer PPI ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit, da es nach wie vor keinen Goldstandard gibt. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz der PPI beim H-TEP Wechsel von der gewählten Definition abhängt. Dies ist insbesondere bei PPIs ohne Keimnachweis der Fall. Dem Untersucher sollte bewusst sein, dass die Wahl des Definitionsschemas die Diagnosestellung und damit die Therapieentscheidung entscheidend beeinflussen kann. Übertragen auf den wissenschaftlichen Kontext, muss bedacht werden, dass statistische Aussagen über diagnostische Parameter vom gewählten Definitionsschema der PPI abhängen: Ein Parameter kann je nachdem, welche Definition Anwendung findet, unterschiedliche Sensitivitäten, Spezifitäten, PPW und NPW erzielen. Dies wurde für die in unserer Arbeit untersuchten Parameter gezeigt, lässt sich aber auch auf weitere Parameter übertragen und beeinträchtigt die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen.

7 Literatur

1. Alexander Grimberg, Volkmar Jansson, Oliver Melsheimer, Arnd Steinbrück. Endoprotheseregister Deutschland (EPRD), Jahresbericht 2019.
2. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During Total Hip Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* 2019; 34(7S):S337-S342. doi: 10.1016/j.arth.2018.12.024.
3. Falbrede I, Widmer M, Kurtz S, Schneidmüller D, Dudda M, Röder C. Verwendungsdaten von Prothesen der unteren Extremität in Deutschland und der Schweiz: Ein Vergleich der Jahre 2005-2008. *Orthopade* 2011; 40(9):793–801. doi: 10.1007/s00132-011-1787-5.
4. Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N. Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(20):347–53. doi: 10.3238/arztebl.2017.0347.
5. Löhr JF, Katzer A. Die aseptische Hüftendoprothesenlockerung. In: Meyer R-P, Gächter A, Kappeler U, Hrsg. *Hüftchirurgie in der Praxis*. 1. Aufl. s.l.: Springer-Verlag; 2005. S. 235–46.
6. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91(1):128–33. doi: 10.2106/JBJS.H.00155.
7. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs* 2012; 35(10):923–34. doi: 10.5301/ijao.5000168.
8. Perka C, Haas N. Periprothetische Infektion. *Chirurg* 2011; 82(3):218–26. doi: 10.1007/s00104-010-2014-3.
9. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: A report from a middle-income country. *J Infect Public Health* 2016; 9(4):494–8. doi: 10.1016/j.jiph.2015.12.014.
10. Geipel U, Herrmann M. Das infizierte Implantat. Teil 1. Bakteriologie. *Orthopade* 2004; 33(12):1411-26; 1427-8. doi: 10.1007/s00132-004-0741-1.
11. Trampuz A, Perka C, Borens O. Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138(31-32):1571–3. doi: 10.1055/s-0033-1343280.
12. Walter G, Hoffmann R. Implantat-assoziierte Infektionen in Orthopädie und Unfallchirurgie. *Krankenhaus-Hygiene + Infektionsverhütung* 2009; 31(1):8–14. doi: 10.1016/j.khinf.2009.01.011.
13. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. Periprothetische Infektion nach Hüftendoprothetik. *Orthopade* 2014; 43(1):70–8. doi: 10.1007/s00132-013-2132-y.
14. Glynn MK, Sheehan JM. An analysis of the causes of deep infection after hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 1983; (178):202–6.
15. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(2):302–45. doi: 10.1128/CMR.00111-13.

16. Lüdemann CM, Schütze N, Rudert M. Diagnostik der infizierten Hüftendoprothese. *Oper Orthop Traumatol* 2015; 27(3):237-50; quiz 251. doi: 10.1007/s00064-015-0362-3.
17. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis* 2018; 30(3):138–46. doi: 10.5371/hp.2018.30.3.138.
18. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. Is aseptic loosening truly aseptic? *Clin Orthop Relat Res* 2005; (437):25–30. doi: 10.1097/01.blo.0000175715.68624.3d.
19. Renz N, Müller M, Perka C, Trampuz A. Implantatassoziierte Infektion - Diagnostik. *Chirurg* 2016; 87(10):813–21. doi: 10.1007/s00104-016-0234-x.
20. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(7):845–50. doi: 10.1016/j.cmi.2018.10.010.
21. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop Relat Res* 1988; (229):131–42.
22. Lehner B, Witte D, Suda AJ, Weiss S. Revisionsstrategie bei der Protheseninfektion. *Orthopade* 2009; 38(8):681–8. doi: 10.1007/s00132-009-1434-6.
23. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013; 56(1):e1-e25. doi: 10.1093/cid/cis803.
24. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013; 95-B(11):1450–2. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135.
25. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(12):1789–95. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03157.x.
26. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L et al. 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* 2019; 8(5). doi: 10.3390/jcm8050673.
27. Bengtson S, Knutson K. The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand* 1991; 62(4):301–11. doi: 10.3109/17453679108994458.
28. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 1987; 237(4822):1588–95. doi: 10.1126/science.3629258.
29. Subbiahdoss G, Kuijper R, Grijpma DW, van der Mei HC, Busscher HJ. Microbial biofilm growth vs. tissue integration: "the race for the surface" experimentally studied. *Acta Biomater* 2009; 5(5):1399–404. doi: 10.1016/j.actbio.2008.12.011.

30. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 1982; 146(4):487–97. doi: 10.1093/infdis/146.4.487.
31. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; 73(4):1191–200. doi: 10.1172/JCI111305.
32. Veerachamy S, Yarlagadda T, Manivasagam G, Yarlagadda PK. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review. *Proc Inst Mech Eng H* 2014; 228(10):1083–99. doi: 10.1177/0954411914556137.
33. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* 2017; 125(4):353–64. doi: 10.1111/apm.12687.
34. Frommelt L. Gelenkpunktat und Erregernachweis bei periprothetischer Infektion. *Orthopade* 2008; 37(10):1027–34; quiz 1035–6. doi: 10.1007/s00132-008-1345-y.
35. Agarwal A, Singh KP, Jain A. Medical significance and management of staphylococcal biofilm. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 58(2):147–60. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00601.x.
36. Upadhyayula VKK, Gadhamshetty V. Appreciating the role of carbon nanotube composites in preventing biofouling and promoting biofilms on material surfaces in environmental engineering: a review. *Biotechnol Adv* 2010; 28(6):802–16. doi: 10.1016/j.biotechadv.2010.06.006.
37. Heilmann C, Schweitzer O, Gerke C, Vanittanakom N, Mack D, Götz F. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Mol Microbiol* 1996; 20(5):1083–91. doi: 10.1111/j.1365-2958.1996.tb02548.x.
38. Militz M, Bühren V. Wechsel infizierter Knie- und Hüftendoprothesen. *Chirurg* 2010; 81(4):310–20. doi: 10.1007/s00104-009-1842-5.
39. Davies DG, Parsek MR, Pearson JP, Iglewski BH, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. *Science* 1998; 280(5361):295–8. doi: 10.1126/science.280.5361.295.
40. Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 2003; (414):69–88. doi: 10.1097/01.blo.0000087324.60612.93.
41. Wagner C, Hänsch GM. Pathophysiologie der implantatassoziierten Infektion : Vom Biofilm zur Osteolyse und septischen Lockerung. *Orthopade* 2015; 44(12):967–73. doi: 10.1007/s00132-015-3183-z.
42. Nikolaev YA, Plakunov VK. Biofilm—“City of microbes” or an analogue of multicellular organisms? *Microbiology* 2007; 76(2):125–38. doi: 10.1134/S0026261707020014.
43. Scheuermann-Poley C, Wagner C, Hoffmann J, Moter A, Willy C. Bedeutung des Biofilms für die Infektbehandlung in der Unfallchirurgie : Update 2017. *Unfallchirurg* 2017; 120(6):461–71. doi: 10.1007/s00113-017-0361-y.

44. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(4):512–23. doi: 10.2106/00004623-199604000-00005.
45. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351(16):1645–54. doi: 10.1056/NEJMra040181.
46. Feihl S, Trampuz A, Renz N. Diagnostik implantatassoziiierter Infektionen und Stellenwert der Sonikation. *OP-JOURNAL* 2017; 33(02):102–6. doi: 10.1055/s-0043-102261.
47. Renz N, Trampuz A. Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthop. Rheuma* 2015; 18(6):20–8. doi: 10.1007/s15002-015-0779-y.
48. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 32(4):647–9. doi: 10.1086/318704.
49. van Leeuwen MA, van Rijswijk MH. Acute phase proteins in the monitoring of inflammatory disorders. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1994; 8(3):531–52. doi: 10.1016/S0950-3579(05)80114-1.
50. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunology Today* 1994; 15(2):74–80. doi: 10.1016/0167-5699(94)90137-6.
51. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12(5):1179–86. doi: 10.1002/hep.1840120517.
52. Kuipers JG, Köhler L. Blutkörperchengeschwindigkeit und C-reaktives Protein : Solo oder Duett? *Z Rheumatol* 2013; 72(5):420–1. doi: 10.1007/s00393-013-1151-8.
53. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis* 2009; 13(6):e444-9. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.017.
54. Parvizi J, Ghanem E, Menashe S, Barrack RL, Bauer TW. Periprosthetic infection: what are the diagnostic challenges? *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 4:138–47. doi: 10.2106/JBJS.F.00609.
55. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(11):2102–9. doi: 10.2106/JBJS.I.01199.
56. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(9):1869–75. doi: 10.2106/JBJS.G.01255.
57. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B et al. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from

- noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92(1):138–48. doi: 10.2106/JBJS.H.01600.
58. Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(5):749–54. doi: 10.2106/00004623-199605000-00015.
 59. Barrack RL, Harris WH. The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(1):66–76. doi: 10.2106/00004623-199301000-00010.
 60. Williams JL, Norman P, Stockley I. The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty* 2004; 19(5):582–6. doi: 10.1016/j.arth.2003.11.011.
 61. Mulcahy DM, Fenelon G, McInerney DP. Aspiration arthrography of the hip joint: Its uses and limitations in revision hip surgery. *J Arthroplasty* 1996; 11(1):64–8. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540396801628>.
 62. Virolainen P, Lähteenmäki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg* 2002; 91(2):178–81. doi: 10.1177/145749690209100208.
 63. Panousis K, Grigoris P, Butcher I, Rana B, Reilly JH, Hamblen DL. Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthopaedica* 2005; 76(3):341–6. doi: 10.1080/00016470510030805.
 64. Levitsky KA, Hozack WJ, Balderston RA, Rothman RH, Gluckman SJ, Maslack MM et al. Evaluation of the painful prosthetic joint. *J Arthroplasty* 1991; 6(3):237–44. doi: 10.1016/S0883-5403(06)80170-1.
 65. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(5):672–83. doi: 10.2106/00004623-199905000-00008.
 66. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L et al. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. *J Clin Microbiol* 2013; 51(11):3830–4. doi: 10.1128/JCM.01467-13.
 67. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle C et al., Hrsg. Proceedings of the Second International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection [Hip and knee section, S. 337-339]; 2018.
 68. Trampuz A, Renz N. Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen (Version 8); PRO-Implant Foundation; 2018.
 69. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469(11):2992–4. doi: 10.1007/s11999-011-2102-9.
 70. Kuo F-C, Lu Y-D, Wu C-T, You H-L, Lee G-B, Lee MS. Comparison of molecular diagnosis with serum markers and synovial fluid analysis in patients with prosthetic

- joint infection. *Bone Joint J* 2018; 100-B(10):1345–51. doi: 10.1302/0301-620X.100B10.BJJ-2018-0096.R1.
71. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res* 2008; 3:31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31.
 72. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008; 47(11):1403–9. doi: 10.1086/592973.
 73. Fink B, Schäfer P, Frommelt L. Logistische Voraussetzungen und Probenentnahme bei periprosthetischen Infektionen: Was muss beachtet werden? *Orthopade* 2012; 41(1):15–9. doi: 10.1007/s00132-011-1836-0.
 74. Frommelt L. Diagnostik und Therapie implantatassoziiierter Infekte. *Orthopade* 2009; 38(9):806–11. doi: 10.1007/s00132-009-1450-6.
 75. Rockov ZA, Clarke HD, Grys TE, Chang Y-HH, Schwartz AJ. Is There an Optimal Cutoff for Aspiration Fluid Volume in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty* 2020. doi: 10.1016/j.arth.2020.03.011.
 76. Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2013; 95-B(4):554–7. doi: 10.1302/0301-620X.95B4.30388.
 77. Mühlhofer H, Renz N, Zahar A, Lüdemann M, Rudert M, Hube R et al. Diagnostik der periprosthetischen Infektion : Entwicklung eines evidenzbasierten Algorithmus der Arbeitsgruppe implantatassoziierte Infektion der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik. *Orthopade* 2020. doi: 10.1007/s00132-020-03940-6.
 78. Qu X, Zhai Z, Liu X, Li H, Wu C, Li Y et al. Evaluation of white cell count and differential in synovial fluid for diagnosing infections after total hip or knee arthroplasty. *PLoS ONE* 2014; 9(1):e84751. doi: 10.1371/journal.pone.0084751.
 79. Fine M de, Giavaresi G, Fini M, Illuminati A, Terrando S, Pignatti G. The role of synovial fluid analysis in the detection of periprosthetic hip and knee infections: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop* 2018; 42(5):983–94. doi: 10.1007/s00264-018-3865-3.
 80. Morawietz L, Gehrke T, Classen R-A, Barden B, Otto M, Hansen T et al. Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprosthetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen. *Pathologie* 2004; 25(5):375–84. doi: 10.1007/s00292-004-0710-9.
 81. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol* 1999; 52(2):118–23. doi: 10.1136/jcp.52.2.118.
 82. Bos I, Zagorski M, Boos C, Krüger S. Histopathologische Diagnostik der infektiösen Gelenkendoprothesenlockerung. *Pathologie* 2008; 29(4):280–6. doi: 10.1007/s00292-007-0921-y.

83. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH et al. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology* 2009; 54(7):847–53. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x.
84. Rakow A, Perka CF, Trampuz A, Renz N. Hämatogene periprotetische Infektionen: eine Analyse 105 konsekutiver Episoden.
85. Fink B, Lass R. Diagnostischer Algorithmus der schmerzhaften Hüfttotalendoprothese. *Z Orthop Unfall* 2016; 154(5):527–44. doi: 10.1055/s-0042-109830.
86. Parsons TM, Satchithananda K, Berbe R, Siddiqui IA, Robinson E, Hart AJ et al. Magnetresonanztomographische Untersuchungen bei Problemen mit Metall-auf-Metall-Implantaten. *Orthopade* 2013; 42(8):629–36. doi: 10.1007/s00132-012-2036-2.
87. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of periprotetische joint infection: the current knowledge: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(14):e104. doi: 10.2106/JBJS.K.01417.
88. Gemmel F, van den Wyngaert H, Love C, Welling MM, Gemmel P, Palestro CJ. Prosthetic joint infections: radionuclide state-of-the-art imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(5):892–909. doi: 10.1007/s00259-012-2062-7.
89. Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W. Diagnostische Strategien bei Verdacht auf periprotetische Infektion einer Kniegelenkttotalendoprothese. Literaturübersicht und aktuelle Empfehlungen. *Orthopade* 2006; 35(9):904, 906-8, 910-6. doi: 10.1007/s00132-006-0977-z.
90. Glaudemans AWJM, Galli F, Pacilio M, Signore A. Leukocyte and bacteria imaging in prosthetic joint infection. *Eur Cell Mater* 2013; 25:61–77.
91. Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Seminars in Nuclear Medicine* 1997; 27(4):334–45. doi: 10.1016/S0001-2998(97)80006-2.
92. Nagoya S, Kaya M, Sasaki M, Tateda K, Yamashita T. Diagnosis of peri-prosthetic infection at the hip using triple-phase bone scintigraphy. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90(2):140–4. doi: 10.1302/0301-620X.90B2.19436.
93. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Seminars in Nuclear Medicine* 2009; 39(1):66–78. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.08.007.
94. Izakovičová P, Margaryan D, Baecker H, Trampuz A. Periprotetische Gelenkinfektion. *Trauma Berufskrankh* 2019; 21(4):210–6. doi: 10.1007/s10039-019-00446-z.
95. Jackson WO, Schmalzried TP. Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res* 2000; (381):101–5. doi: 10.1097/00003086-200012000-00012.
96. Leite PS, Figueiredo S, Sousa R. Prosthetic Joint Infection: Report on the One versus Two-stage Exchange EBJIS Survey. *J Bone Jt Infect* 2016; 1:1–6. doi: 10.7150/jbji.14671.

97. Wolf CF, Gu NY, Doctor JN, Manner PA, Leopold SS. Comparison of one and two-stage revision of total hip arthroplasty complicated by infection: a Markov expected-utility decision analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93(7):631–9. doi: 10.2106/JBJS.I.01256.
98. Sharma H, Dreghorn CR, Gardner ER. Girdlestone resection arthroplasty of the hip: Current perspectives. *Current Orthopaedics* 2005; 19(5):385–92. doi: 10.1016/j.cuor.2005.06.005.
99. Gehrke T, Alijanipour P, Parvizi J. The management of an infected total knee arthroplasty. *Bone Joint J* 2015; 97-B(10 Suppl A):20–9. doi: 10.1302/0301-620X.97B10.36475.
100. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2021; 103-B(1):18–25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
101. MSIS [Stand: 31.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.msis-na.org/>.
102. International Consensus Meeting [Stand: 31.01.2021]. Verfügbar unter: <https://icmphilly.com/>.
103. IDSA: Infectious Disease Society of America [Stand: 31.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.idsociety.org/>.
104. Trampuz A, Renz N, et al.: PRO-Implant Foundation [Stand: 31.01.2021]. Verfügbar unter: <https://pro-implant.org/>.
105. IBM SPSS. Verfügbar unter: <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics>.
106. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Histopathologische Diagnose der periprosthetischen Gelenkinfektion nach Hüftgelenkersatz : Verwendung eines standardisierten Klassifikationssystems der periprosthetischen Interface-Membranen. *Orthopade* 2009; 38(11):1087–96. doi: 10.1007/s00132-009-1471-1.
107. Inman RD, Gallegos KV, Brause BD, Redecha PB, Christian CL. Clinical and microbial features of prosthetic joint infection. *Am J Med* 1984; 77(1):47–53. doi: 10.1016/0002-9343(84)90434-0.
108. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100(9):742–50. doi: 10.2106/JBJS.17.01005.
109. Sigmund IK, Yermak K, Perka C, Trampuz A, Renz N. Is the Enzyme-linked Immunosorbent Assay More Accurate Than the Lateral Flow Alpha Defensin Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476(8):1645–54. doi: 10.1097/CORR.0000000000000336.
110. Guan H, Fu J, Li X, Chai W, Hao L, Li R et al. The 2018 new definition of periprosthetic joint infection improves the diagnostic efficiency in the Chinese population. *J Orthop Surg Res* 2019; 14(1):151. doi: 10.1186/s13018-019-1185-y.
111. Kuiper JW, Pander P, Vos SJ. Good accuracy of the alpha-defensin lateral flow test for hip periprosthetic joint infection: A pilot study in a retrospective cohort of 52 patients. *World J Orthop* 2020; 11(1):36–46. doi: 10.5312/wjo.v11.i1.36.

112. Ochsner P, Borens O, Bodler P, Broger I, Maurer T, Nötzli H. Infections of the musculoskeletal system. Basic principles, prevention, diagnosis and treatment. SwissOrthopaedics and the Swiss Society for Infectious Diseases Expert Group 2014.
113. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004; 117(8):556–62. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.06.022.
114. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM, Moric M, Sporer SM, Della Valle CJ. Serum and Synovial Fluid Analysis for Diagnosing Chronic Periprosthetic Infection in Patients with Inflammatory Arthritis. *JBJS* 2012; 94(7):594. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/2012/04040/Serum_and_Synovial_Fluid_Analysis_for_Diagnosing.3.aspx.
115. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89(1):94–9. doi: 10.1302/0301-620X.89B1.17485.
116. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *JBJS* 2007; 89(7):1409–16. doi: 10.2106/JBJS.D.02602.
117. Mühlhofer H, Schauwecker J, Gollwitzer H. Diagnostik bei Verdacht auf periprothetische Infektion Was muss untersucht werden? Was gibt es Neues? The standard and new concepts. OUP 2015. Verfügbar unter: <https://www.online-oup.de/article/diagnostik-bei-verdacht-auf-periprothetische-infektion/uebersichtsarbeiten/y/m/875?pagenumber=0>.
118. Hubert J, Ries C, Dalos D, Beil FT. Prävention und Diagnostik von periprothetischen Infektionen. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2021; 16(03):291–310. doi: 10.1055/a-1171-8347.
119. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007; 357(7):654–63. Verfügbar unter: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa061588>.
120. Puig-Verdié L, Alentorn-Geli E, González-Cuevas A, Sorlí L, Salvadó M, Alier A et al. Implant sonication increases the diagnostic accuracy of infection in patients with delayed, but not early, orthopaedic implant failure. *Bone Joint J* 2013; 95-B(2):244–9. doi: 10.1302/0301-620X.95B2.30486.
121. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO et al. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 2013; 51(7):2280–7. doi: 10.1128/JCM.00335-13.
122. Zardi EM, Franceschi F. Prosthetic joint infection. A relevant public health issue. *J Infect Public Health* 2020; 13(12):1888–91. doi: 10.1016/j.jiph.2020.09.006.
123. Heller K-D. Diagnostik des periprothetischen Infekts - was ist Pflicht, was ist optional? *Z Orthop Unfall* 2016; 154(4):398–405. doi: 10.1055/s-0042-109654.

124. Parvizi J, Jacovides C, Antoci V, Ghanem E. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the utility of a simple yet unappreciated enzyme. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93(24):2242–8. doi: 10.2106/JBJS.J.01413.
125. Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2016; 98(12):992–1000. doi: 10.2106/JBJS.15.01142.
126. Wetters NG, Berend KR, Lombardi AV, Morris MJ, Tucker TL, Della Valle CJ. Leukocyte esterase reagent strips for the rapid diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2012; 27(8 Suppl):8–11. doi: 10.1016/j.arth.2012.03.037.
127. Goswami K, Parvizi J, Maxwell Courtney P. Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee-Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2018; 11(3):428–38. doi: 10.1007/s12178-018-9513-0.
128. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96(17):1439–45. doi: 10.2106/JBJS.M.01316.
129. Ahmad SS, Becker R, Chen AF, Kohl S. EKA survey: diagnosis of prosthetic knee joint infection. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2016; 24(10):3050–5. doi: 10.1007/s00167-016-4303-y.
130. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; 21(2):221–6. doi: 10.1016/j.arth.2005.05.027.

Appendix

I. ROC-Tabellen der Leukozytenzahl

1. MSIS

Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden
25	100%	0,9%	0,009	14950	66,7%	94,8%	0,615
74,5	100%	8,7%	0,087	16950	64,6%	94,8%	0,594
99,5	100%	19,1%	0,191	19100	62,5%	94,8%	0,573
150	100%	44,3%	0,443	20700	62,5%	95,7%	0,582
250	97,9%	53,9%	0,518	21350	60,4%	95,7%	0,561
350	95,8%	62,6%	0,584	21600	58,3%	95,7%	0,54
450	95,8%	65,2%	0,61	23750	56,3%	95,7%	0,52
550	95,8%	69,6%	0,654	26000	54,2%	95,7%	0,499
650	95,8%	76,5%	0,723	27200	52,1%	95,7%	0,478
750	95,8%	77,4%	0,732	28500	50,0%	95,7%	0,457
850	95,8%	79,1%	0,749	29800	50,0%	96,5%	0,465
950	95,8%	80,9%	0,767	31200	47,9%	96,5%	0,444
1100	95,8%	82,6%	0,784	32450	45,8%	96,5%	0,423
1250	95,8%	83,5%	0,793	33400	43,8%	96,5%	0,403
1350	95,8%	85,2%	0,81	33650	43,8%	97,4%	0,412
1450	93,8%	87,0%	0,808	34400	41,7%	97,4%	0,391
1600	93,8%	87,8%	0,816	35300	41,7%	98,3%	0,4
1900	93,8%	88,7%	0,825	37250	39,6%	98,3%	0,379
2150	93,8%	89,6%	0,834	39450	37,5%	98,3%	0,358
2500	93,8%	90,4%	0,842	43500	35,4%	98,3%	0,337
3100	93,8%	93,0%	0,868	48600	33,3%	98,3%	0,316
3450	93,8%	93,9%	0,877	51900	31,3%	98,3%	0,296
4175	91,7%	93,9%	0,856	54800	31,3%	99,1%	0,304
5075	89,6%	93,9%	0,835	57000	27,1%	99,1%	0,262
5600	87,5%	93,9%	0,814	59400	25,0%	99,1%	0,241
6900	83,3%	93,9%	0,772	61200	25,0%	100%	0,25
7950	81,3%	93,9%	0,752	62300	20,8%	100%	0,208
8500	79,2%	93,9%	0,731	68700	18,8%	100%	0,188
9050	77,1%	93,9%	0,71	79200	14,6%	100%	0,146
9750	75,0%	93,9%	0,689	85250	12,5%	100%	0,125
10550	75,0%	94,8%	0,698	93250	10,4%	100%	0,104
10950	72,9%	94,8%	0,677	100000,5	8,3%	100%	0,083
11350	70,8%	94,8%	0,656	100002	0,0%	100%	0
12750	68,8%	94,8%	0,636				

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

2. ICM chronische Fälle

Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden
25	96,7%	0,0%	-0,033	5075	76,7%	99,0%	0,757
74,5	96,7%	8,9%	0,056	5600	73,3%	99,0%	0,723
99,5	93,3%	19,8%	0,131	7450	66,7%	99,0%	0,657
150	93,3%	47,5%	0,408	9700	63,3%	99,0%	0,623
250	93,3%	57,4%	0,507	10550	63,3%	100%	0,633
350	90,0%	66,3%	0,563	10950	60,0%	100%	0,6
450	90,0%	69,3%	0,593	12600	56,7%	100%	0,567
550	86,7%	73,3%	0,6	16000	53,3%	100%	0,533
650	86,7%	80,2%	0,669	19100	50,0%	100%	0,5
750	86,7%	81,2%	0,679	20700	46,7%	100%	0,467
850	86,7%	83,2%	0,699	21450	43,3%	100%	0,433
950	86,7%	85,1%	0,718	23750	40,0%	100%	0,4
1100	86,7%	86,1%	0,728	26000	36,7%	100%	0,367
1250	86,7%	87,1%	0,738	27500	33,3%	100%	0,333
1350	86,7%	89,1%	0,758	31050	30,0%	100%	0,3
1450	83,3%	91,1%	0,744	36650	26,7%	100%	0,267
1600	83,3%	92,1%	0,754	46800	23,3%	100%	0,233
1900	83,3%	93,1%	0,764	54800	20,0%	100%	0,2
2150	83,3%	94,1%	0,774	58400	16,7%	100%	0,167
2500	83,3%	95,0%	0,783	61200	13,3%	100%	0,133
3100	83,3%	98,0%	0,813	62300	6,7%	100%	0,067
3450	83,3%	99,0%	0,823	68700	3,3%	100%	0,033
4175	80,0%	99,0%	0,79	74401	0,0%	100%	0

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

3. IDSA

Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden
25	98,3%	0,0%	-0,017	14950	62,7%	99,0%	0,617
74,5	96,6%	7,7%	0,043	16950	61,0%	99,0%	0,6
99,5	94,9%	18,3%	0,132	19100	59,3%	99,0%	0,583
150	91,5%	44,2%	0,357	20700	57,6%	99,0%	0,566
250	91,5%	55,8%	0,473	21350	55,9%	99,0%	0,549
350	89,8%	65,4%	0,552	21600	54,2%	99,0%	0,532
450	89,8%	68,3%	0,581	23750	52,5%	99,0%	0,515
550	88,1%	72,1%	0,602	26000	50,8%	99,0%	0,498
650	86,4%	78,8%	0,652	27200	49,2%	99,0%	0,482
750	86,4%	79,8%	0,662	28500	47,5%	99,0%	0,465
850	86,4%	81,7%	0,681	29800	45,8%	99,0%	0,448
950	86,4%	83,7%	0,701	31200	44,1%	99,0%	0,431
1100	86,4%	85,6%	0,72	32450	42,4%	99,0%	0,414
1250	86,4%	86,5%	0,729	33400	40,7%	99,0%	0,397
1350	86,4%	88,5%	0,749	33650	39,0%	99,0%	0,38
1450	84,7%	90,4%	0,751	34400	37,3%	99,0%	0,363
1600	84,7%	91,3%	0,76	35300	35,6%	99,0%	0,346
1900	84,7%	92,3%	0,77	37250	33,9%	99,0%	0,329
2150	84,7%	93,3%	0,78	39450	32,2%	99,0%	0,312
2500	84,7%	94,2%	0,789	43500	30,5%	99,0%	0,295
3100	84,7%	97,1%	0,818	48600	28,8%	99,0%	0,278
3450	84,7%	98,1%	0,828	51900	27,1%	99,0%	0,261
4175	83,1%	98,1%	0,812	54800	25,4%	99,0%	0,244
5075	81,4%	98,1%	0,795	57000	22,0%	99,0%	0,21
5600	79,7%	98,1%	0,778	59400	20,3%	99,0%	0,193
6900	76,3%	98,1%	0,744	61200	20,3%	100%	0,203
7950	74,6%	98,1%	0,727	62300	16,9%	100%	0,169
8500	72,9%	98,1%	0,71	68700	15,3%	100%	0,153
9050	71,2%	98,1%	0,693	79200	11,9%	100%	0,119
9750	69,5%	98,1%	0,676	85250	10,2%	100%	0,102
10550	69,5%	99,0%	0,685	93250	8,5%	100%	0,085
10950	67,8%	99,0%	0,668	100000,5	6,8%	100%	0,068
11350	66,1%	99,0%	0,651	100002	0,0%	100%	0
12750	64,4%	99,0%	0,634				

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

4. PRO-Implant

Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden
25	98,6%	0,0%	-0,014	14950	52,8%	100%	0,528
74,5	97,2%	8,8%	0,06	16950	51,4%	100%	0,514
99,5	93,1%	18,7%	0,118	19100	50,0%	100%	0,5
150	87,5%	46,2%	0,337	20700	48,6%	100%	0,486
250	86,1%	58,2%	0,443	21350	47,2%	100%	0,472
350	84,7%	69,2%	0,539	21600	45,8%	100%	0,458
450	84,7%	72,5%	0,572	23750	44,4%	100%	0,444
550	83,3%	76,9%	0,602	26000	43,1%	100%	0,431
650	81,9%	84,6%	0,665	27200	41,7%	100%	0,417
750	81,9%	85,7%	0,676	28500	40,3%	100%	0,403
850	81,9%	87,9%	0,698	29800	38,9%	100%	0,389
950	81,9%	90,1%	0,72	31200	37,5%	100%	0,375
1100	81,9%	92,3%	0,742	32450	36,1%	100%	0,361
1250	81,9%	93,4%	0,753	33400	34,7%	100%	0,347
1350	81,9%	95,6%	0,775	33650	33,3%	100%	0,333
1450	80,6%	97,8%	0,784	34400	31,9%	100%	0,319
1600	80,6%	98,9%	0,795	35300	30,6%	100%	0,306
1900	80,6%	100%	0,806	37250	29,2%	100%	0,292
2150	79,2%	100%	0,792	39450	27,8%	100%	0,278
2500	77,8%	100%	0,778	43500	26,4%	100%	0,264
3100	73,6%	100%	0,736	48600	25,0%	100%	0,25
3450	72,2%	100%	0,722	51900	23,6%	100%	0,236
4175	70,8%	100%	0,708	54800	22,2%	100%	0,222
5075	69,4%	100%	0,694	57000	19,4%	100%	0,194
5600	68,1%	100%	0,681	59400	18,1%	100%	0,181
6900	65,3%	100%	0,653	61200	16,7%	100%	0,167
7950	63,9%	100%	0,639	62300	13,9%	100%	0,139
8500	62,5%	100%	0,625	68700	12,5%	100%	0,125
9050	61,1%	100%	0,611	79200	9,7%	100%	0,097
9750	59,7%	100%	0,597	85250	8,3%	100%	0,083
10550	58,3%	100%	0,583	93250	6,9%	100%	0,069
10950	56,9%	100%	0,569	100000,5	5,6%	100%	0,056
11350	55,6%	100%	0,556	100002	0,0%	100%	0
12750	54,2%	100%	0,542				

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

5. ICM akute Fälle

Grenzwert (Zellen/ μ l)	Sens.	Spez.	Youden
99	100%	0,0%	0
150	100%	20,0%	0,2
250	96,3%	40,0%	0,363
450	96,3%	60,0%	0,563
800	96,3%	80,0%	0,763
4450	96,3%	100%	0,963
7950	92,6%	100%	0,926
8550	88,9%	100%	0,889
10300	85,2%	100%	0,852
13700	81,5%	100%	0,815
18700	77,8%	100%	0,778
24850	74,1%	100%	0,741
29500	70,4%	100%	0,704
31200	66,7%	100%	0,667
32550	63,0%	100%	0,63
33650	59,3%	100%	0,593
34400	55,6%	100%	0,556
35300	51,9%	100%	0,519
37250	48,1%	100%	0,481
42950	44,4%	100%	0,444
48600	40,7%	100%	0,407
53100	37,0%	100%	0,37
57000	33,3%	100%	0,333
66200	29,6%	100%	0,296
79200	25,9%	100%	0,259
85250	22,2%	100%	0,222
93250	18,5%	100%	0,185
100000,5	14,8%	100%	0,148
100002	0,0%	100%	0

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

II. ROC-Tabellen der CRP-Konzentration

1. MSIS

Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez.	Youden
0,05	100%	10,8%	0,108	4,2	45,3%	93,0%	0,383
0,15	98,7%	30,4%	0,291	4,35	44,0%	93,0%	0,37
0,25	97,3%	42,4%	0,397	4,5	42,7%	93,0%	0,357
0,35	96,0%	47,5%	0,435	4,8	41,3%	93,0%	0,343
0,445	94,7%	53,8%	0,485	5,1	40,0%	93,7%	0,337
0,495	94,7%	54,4%	0,491	5,35	38,7%	94,3%	0,33
0,55	93,3%	58,9%	0,522	5,55	37,3%	94,9%	0,322
0,65	89,3%	62,7%	0,52	5,8	36,0%	95,6%	0,316
0,75	88,0%	63,9%	0,519	6,05	34,7%	95,6%	0,303
0,85	86,7%	67,7%	0,544	6,2	33,3%	95,6%	0,289
0,95	86,7%	69,0%	0,557	6,35	32,0%	96,2%	0,282
1,05	86,7%	70,3%	0,57	6,5	30,7%	96,2%	0,269
1,15	84,0%	73,4%	0,574	6,7	29,3%	96,2%	0,255
1,25	82,7%	75,3%	0,58	7,1	28,0%	96,2%	0,242
1,35	80,0%	75,9%	0,559	7,45	25,3%	96,2%	0,215
1,45	77,3%	77,8%	0,551	7,85	24,0%	96,2%	0,202
1,55	76,0%	79,1%	0,551	8,35	22,7%	96,2%	0,189
1,65	72,0%	79,1%	0,511	8,55	21,3%	96,2%	0,175
1,75	72,0%	80,4%	0,524	8,75	20,0%	96,2%	0,162
1,85	70,7%	81,6%	0,523	9,65	18,7%	96,2%	0,149
1,95	65,3%	82,3%	0,476	10,55	17,3%	96,2%	0,135
2,05	64,0%	83,5%	0,475	10,75	17,3%	96,8%	0,141
2,15	62,7%	84,2%	0,469	11,3	16,0%	97,5%	0,135
2,25	58,7%	85,4%	0,441	11,95	16,0%	98,1%	0,141
2,35	58,7%	86,1%	0,448	12,25	16,0%	98,7%	0,147
2,45	58,7%	87,3%	0,46	12,65	16,0%	99,4%	0,154
2,55	57,3%	88,0%	0,453	13,55	13,3%	99,4%	0,127
2,65	56,0%	88,0%	0,44	16,05	10,7%	99,4%	0,101
2,75	54,7%	88,0%	0,427	18	9,3%	99,4%	0,087
2,85	53,3%	89,2%	0,425	18,2	9,3%	100%	0,093
2,95	52,0%	89,2%	0,412	19,25	8,0%	100%	0,08
3,05	52,0%	89,9%	0,419	20,35	6,7%	100%	0,067
3,2	50,7%	90,5%	0,412	23,35	5,3%	100%	0,053
3,4	49,3%	90,5%	0,398	26,9	4,0%	100%	0,04
3,6	49,3%	91,1%	0,404	27,75	2,7%	100%	0,027
3,8	46,7%	91,1%	0,378	29,3	1,3%	100%	0,013
3,95	46,7%	91,8%	0,385	31,7	0,0%	100%	0
4,05	46,7%	92,4%	0,391				

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

2. ICM chronische Fälle

Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez.	Youden
0,05	100%	12,6%	0,126	2,7	40,7%	94,8%	0,355
0,15	96,3%	34,1%	0,304	2,9	38,9%	95,6%	0,345
0,25	94,4%	47,4%	0,418	3,05	38,9%	96,3%	0,352
0,35	92,6%	52,6%	0,452	3,2	35,2%	96,3%	0,315
0,445	90,7%	60,0%	0,507	3,4	33,3%	96,3%	0,296
0,495	90,7%	60,7%	0,514	3,6	31,5%	96,3%	0,278
0,55	88,9%	65,9%	0,548	3,85	27,8%	96,3%	0,241
0,65	83,3%	70,4%	0,537	4,05	27,8%	97,0%	0,248
0,75	81,5%	71,9%	0,534	4,2	27,8%	97,8%	0,256
0,85	77,8%	75,6%	0,534	4,35	25,9%	97,8%	0,237
0,95	77,8%	77,0%	0,548	4,5	24,1%	97,8%	0,219
1,05	77,8%	78,5%	0,563	4,8	22,2%	97,8%	0,2
1,15	70,4%	80,7%	0,511	5,25	18,5%	97,8%	0,163
1,25	68,5%	83,0%	0,515	5,55	16,7%	97,8%	0,145
1,35	66,7%	83,7%	0,504	5,85	16,7%	98,5%	0,152
1,45	63,0%	85,9%	0,489	6,2	14,8%	98,5%	0,133
1,55	63,0%	86,7%	0,497	6,35	13,0%	98,5%	0,115
1,65	57,4%	86,7%	0,441	6,5	11,1%	98,5%	0,096
1,75	57,4%	88,1%	0,455	6,7	9,3%	98,5%	0,078
1,85	55,6%	88,9%	0,445	8,6	7,4%	98,5%	0,059
1,95	51,9%	88,9%	0,408	10,55	5,6%	98,5%	0,041
2,05	50,0%	90,4%	0,404	11,25	5,6%	99,3%	0,049
2,15	48,1%	91,1%	0,392	11,95	3,7%	99,3%	0,03
2,3	42,6%	92,6%	0,352	15,1	1,9%	99,3%	0,012
2,45	42,6%	94,1%	0,367	23	1,9%	100%	0,019
2,55	42,6%	94,8%	0,374	28,9	0,0%	100%	0

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

3. IDSA

Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez.	Youden	Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez.	Youden
0,05	100%	12,3%	0,123	4,2	43,2%	97,1%	0,403
0,15	94,7%	31,9%	0,266	4,35	42,1%	97,1%	0,392
0,25	91,6%	44,2%	0,358	4,5	41,1%	97,1%	0,382
0,35	90,5%	50,0%	0,405	4,8	40,0%	97,1%	0,371
0,445	88,4%	56,5%	0,449	5,1	37,9%	97,1%	0,35
0,495	88,4%	57,2%	0,456	5,35	36,8%	97,8%	0,346
0,55	86,3%	61,6%	0,479	5,55	34,7%	97,8%	0,325
0,65	83,2%	65,9%	0,491	5,8	33,7%	98,6%	0,323
0,75	82,1%	67,4%	0,495	6,05	32,6%	98,6%	0,312
0,85	80,0%	71,0%	0,51	6,2	31,6%	98,6%	0,302
0,95	80,0%	72,5%	0,525	6,35	29,5%	98,6%	0,281
1,05	80,0%	73,9%	0,539	6,5	28,4%	98,6%	0,27
1,15	75,8%	76,1%	0,519	6,7	27,4%	98,6%	0,26
1,25	74,7%	78,3%	0,53	7,1	26,3%	98,6%	0,249
1,35	72,6%	79,0%	0,516	7,45	24,2%	98,6%	0,228
1,45	70,5%	81,2%	0,517	7,85	23,2%	98,6%	0,218
1,55	69,5%	82,6%	0,521	8,35	22,1%	98,6%	0,207
1,65	66,3%	82,6%	0,489	8,55	21,1%	98,6%	0,197
1,75	66,3%	84,1%	0,504	8,75	20,0%	98,6%	0,186
1,85	65,3%	85,5%	0,508	9,65	18,9%	98,6%	0,175
1,95	60,0%	85,5%	0,455	10,55	17,9%	98,6%	0,165
2,05	58,9%	87,0%	0,459	10,75	17,9%	99,3%	0,172
2,15	57,9%	87,7%	0,456	11,3	15,8%	99,3%	0,151
2,25	54,7%	89,1%	0,438	11,95	14,7%	99,3%	0,14
2,35	54,7%	89,9%	0,446	12,25	13,7%	99,3%	0,13
2,45	54,7%	91,3%	0,46	12,65	12,6%	99,3%	0,119
2,55	52,6%	91,3%	0,439	13,55	10,5%	99,3%	0,098
2,65	51,6%	91,3%	0,429	16,05	8,4%	99,3%	0,077
2,75	50,5%	91,3%	0,418	18	7,4%	99,3%	0,067
2,85	49,5%	92,8%	0,423	18,2	7,4%	100%	0,074
2,95	49,5%	93,5%	0,43	19,25	6,3%	100%	0,063
3,05	49,5%	94,2%	0,437	20,35	5,3%	100%	0,053
3,2	47,4%	94,2%	0,416	23,35	4,2%	100%	0,042
3,4	46,3%	94,2%	0,405	26,9	3,2%	100%	0,032
3,6	46,3%	94,9%	0,412	27,75	2,1%	100%	0,021
3,8	44,2%	94,9%	0,391	29,3	1,1%	100%	0,011
3,95	44,2%	95,7%	0,399	31,7	0,0%	100%	0
4,05	44,2%	96,4%	0,406				

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

4. PRO-Implant

Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez	Youden	Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez	Youden
0,05	100%	13,4%	0,134	4,2	39,6%	97,6%	0,372
0,15	93,4%	33,1%	0,265	4,35	38,7%	97,6%	0,363
0,25	89,6%	45,7%	0,353	4,5	37,7%	97,6%	0,353
0,35	88,7%	52,0%	0,407	4,8	36,8%	97,6%	0,344
0,445	86,8%	59,1%	0,459	5,1	34,9%	97,6%	0,325
0,495	85,8%	59,1%	0,449	5,35	34,0%	98,4%	0,324
0,55	84,0%	63,8%	0,478	5,55	32,1%	98,4%	0,305
0,65	81,1%	68,5%	0,496	5,8	31,1%	99,2%	0,303
0,75	80,2%	70,1%	0,503	6,05	30,2%	99,2%	0,294
0,85	77,4%	73,2%	0,506	6,2	29,2%	99,2%	0,284
0,95	77,4%	74,8%	0,522	6,35	27,4%	99,2%	0,266
1,05	77,4%	76,4%	0,538	6,5	26,4%	99,2%	0,256
1,15	72,6%	78,0%	0,506	6,7	25,5%	99,2%	0,247
1,25	71,7%	80,3%	0,52	7,1	24,5%	99,2%	0,237
1,35	69,8%	81,1%	0,509	7,45	22,6%	99,2%	0,218
1,45	67,9%	83,5%	0,514	7,85	21,7%	99,2%	0,209
1,55	67,0%	85,0%	0,52	8,35	20,8%	99,2%	0,2
1,65	64,2%	85,0%	0,492	8,55	19,8%	99,2%	0,19
1,75	64,2%	86,6%	0,508	8,75	18,9%	99,2%	0,181
1,85	63,2%	88,2%	0,514	9,65	17,9%	99,2%	0,171
1,95	58,5%	88,2%	0,467	10,55	17,0%	99,2%	0,162
2,05	57,5%	89,8%	0,473	10,75	16,0%	99,2%	0,152
2,15	56,6%	90,6%	0,472	11,3	14,2%	99,2%	0,134
2,25	53,8%	92,1%	0,459	11,95	13,2%	99,2%	0,124
2,35	53,8%	92,9%	0,467	12,25	12,3%	99,2%	0,115
2,45	52,8%	93,7%	0,465	12,65	11,3%	99,2%	0,105
2,55	50,9%	93,7%	0,446	13,55	9,4%	99,2%	0,086
2,65	50,0%	93,7%	0,437	16,05	7,5%	99,2%	0,067
2,75	49,1%	93,7%	0,428	18	6,6%	99,2%	0,058
2,85	48,1%	95,3%	0,434	18,2	6,6%	100%	0,066
2,95	47,2%	95,3%	0,425	19,25	5,7%	100%	0,057
3,05	46,2%	95,3%	0,415	20,35	4,7%	100%	0,047
3,2	44,3%	95,3%	0,396	23,35	3,8%	100%	0,038
3,4	43,4%	95,3%	0,387	26,9	2,8%	100%	0,028
3,6	42,5%	95,3%	0,378	27,75	1,9%	100%	0,019
3,8	40,6%	95,3%	0,359	29,3	0,9%	100%	0,009
3,95	40,6%	96,1%	0,367	31,7	0,0%	100%	0
4,05	40,6%	96,9%	0,375				

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

5. ICM akute Fälle

Grenzwert (mg/dl)	Sens.	Spez	Youden
0,15	100%	11,1%	0,111
0,25	100%	22,2%	0,222
0,8	100%	33,3%	0,333
1,4	97,1%	33,3%	0,304
1,65	94,3%	44,4%	0,387
1,85	94,3%	55,6%	0,499
2,1	85,7%	55,6%	0,413
2,4	85,7%	66,7%	0,524
2,6	82,9%	66,7%	0,496
2,75	80,0%	66,7%	0,467
2,85	80,0%	77,8%	0,578
3,4	77,1%	77,8%	0,549
4	77,1%	88,9%	0,66
4,65	74,3%	88,9%	0,632
5,35	71,4%	100%	0,714
5,55	68,6%	100%	0,686
5,8	65,7%	100%	0,657
6,15	62,9%	100%	0,629
6,85	60,0%	100%	0,6
7,45	54,3%	100%	0,543
7,85	51,4%	100%	0,514
8,35	48,6%	100%	0,486
8,55	45,7%	100%	0,457
8,75	42,9%	100%	0,429
9,85	40,0%	100%	0,4
11,6	34,3%	100%	0,343
12,65	31,4%	100%	0,314
13,55	25,7%	100%	0,257
16,05	20,0%	100%	0,2
18,1	17,1%	100%	0,171
19,25	14,3%	100%	0,143
20,35	11,4%	100%	0,114
23,35	8,6%	100%	0,086
26,9	5,7%	100%	0,057
29,15	2,9%	100%	0,029
31,7	0,0%	100%	0

Sens. = Sensitivität; Spez. = Spezifität; Youden = Youden-Index

III. Abkürzungsverzeichnis

A	AUC	Area under the curve
B	BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
C	CRP	C-reaktive Protein
	CT	Computertomographie
D	DAIR	Debridement, antibiotics and implant retention
E	EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
	EPRD	Endoprothese Register Deutschland
H	HPF	High-Power-Field
	H-TEP	Hüft-Total-Gelenkprothese
I	ICM	International Consensus Meeting
	IDSA	Infection Disease Society of America
K	KLH	König-Ludwig-Haus
M	MARS	Metal artefact reduction Sequences
	MRT	Magnetresonanztomographie
	MSIS	Musculoskeletal Infection Society
N	NPW	Negativ prädiktiver Wert
P	PNM	Polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten
	PPI	Periprothetische Infektion
	PPW	Positiv prädiktiver Wert
R	ROC	Receiver-Operating-Characteristic

IV. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm - Einschlussverfahren der Fälle dieser Studie	21
Abbildung 2: Flussdiagramm - Patientenkollektiv	32
Abbildung 3: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der MSIS-Definition	42
Abbildung 4: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der ICM-Definition bei den chron. Fällen	42
Abbildung 5: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der IDSA-Definition	43
Abbildung 6: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der PRO-Implant-Definition	43
Abbildung 7: ROC-Kurve der Zellzahl unter Anwendung der ICM- Definition bei den akuten Fällen	43
Abbildung 8: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der MSIS-Definition.....	47
Abbildung 9: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der ICM-Definition bei chronischen Fällen	47
Abbildung 10: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der IDSA-Definition.....	48
Abbildung 11: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der PRO-Implant-Definition	48
Abbildung 12: ROC-Kurve der CRP-Konzentration unter Anwendung der ICM-Definition bei akuten Fällen	48
Abbildung 13: PPI-Diagnoseraten in Studien von Guan et al. (105), Renz et al (103), Sigmund et al. (104) und Kuiper et al. (111) verglichen mit den Diagnoseraten unserer Arbeit.....	54

V. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MSIS-Definition.....	25
Tabelle 2: ICM-Definition.....	27
Tabelle 3: IDSA-Definition.....	28
Tabelle 4: PRO-Implant-Definition.....	29
Tabelle 5: Definition von Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW.....	30
Tabelle 6: Patienten-Charakteristika: Mittelwerte.....	33
Tabelle 7: Patienten-Charakteristika: Verteilung und Häufigkeiten.....	33
Tabelle 8: gewähltes Operationsverfahren.....	34
Tabelle 9: Keimnachweise aus präoperativ punktierter Synovialflüssigkeit.....	35
Tabelle 10: Keimnachweise aus intraoperativen Proben.....	37
Tabelle 11: Übereinstimmungshäufigkeiten von präoperativem und intraoperativem mikrobiologischen Befund.....	38
Tabelle 12: PPI-Diagnosehäufigkeiten je nach Definitionen (N=309).....	39
Tabelle 13: PPI-Diagnosehäufigkeiten je nach Definition unter den 39 Fällen mit uneinheitlicher Diagnosestellung in den Definitionen.....	40
Tabelle 14: Sensitivitäten der Leukozytenzahl im Punktat je nach Grenzwert.....	44
Tabelle 15: Spezifitäten der Leukozytenzahl im Punktat je nach Grenzwert.....	44
Tabelle 16: Spezifität und Sensitivität für die akuten Fälle nach ICM Definition (n=32).....	45
Tabelle 17: Youden-Indizes der Leukozytenzellzahl-Diagnostik im Punktat bezogen auf die Definitionen bei unterschiedlichen Grenzwerten.....	45
Tabelle 18: Youden-Indizes der Leukozytenzellzahl-Diagnostik im Punktat bezogen auf die ICM-Definition für akute Fälle bei unterschiedlichen Grenzwerten.....	46
Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW der CRP-Bestimmung im Blut bezogen auf die verschiedenen Definitionen.....	47
Tabelle 20: Sensitivitäten der CRP-Konzentration je nach Grenzwert.....	49
Tabelle 21: Spezifitäten der CRP-Konzentration je nach Grenzwert.....	49
Tabelle 22: Akute Fälle bezogen auf die ICM-Definition.....	49
Tabelle 23: Youden-Indizes der CRP-Diagnostik bezogen auf die Definitionen bei unterschiedlichen Grenzwerten.....	50
Tabelle 24: Youden-Indizes der CRP-Diagnostik bezogen auf die ICM-Definition für akute Fälle bei unterschiedlichen Grenzwerten.....	50

VI. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen einen ganz herzlichen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

- ❖ Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. S. von Hertzberg-Bölch für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit. Ich danke ihm für seine Zuverlässigkeit und für seine außerordentliche Hilfsbereitschaft.

- ❖ Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. med. M. Rudert und Herrn Prof. Dr. Dr. C. Schön für ihre Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danken.

- ❖ Zudem gilt mein Dank meiner Familie, meinen Freunden und meinem Partner für ihre Ratschläge, ihre Geduld und ihren Rückhalt.