

Heinrich ML Mühlhofer¹, Johannes Schauwecker¹, Hans Gollwitzer^{1, 2}

Diagnostik bei Verdacht auf periprothetische Infektion

Was muss untersucht werden? Was gibt es Neues?

The diagnostic pathway of prosthetic joint infection

The standard and new concepts

Zusammenfassung

Hintergrund: Das sichere präoperative Erkennen von periprothetischen Infektionen stellt eine große Herausforderung dar. Vor Revisionsoperationen sollte routinemäßig eine standardisierte präoperative Diagnostik durchgeführt werden. Hierdurch kann eine zielgerichtete und optimale Behandlung des Patienten erfolgen.

Ziel der Arbeit: Die vorliegende Arbeit gibt eine Übersicht über die aktuelle präoperative Diagnostik sowie über Neuigkeiten in diesem Bereich.

Methode: Es wurde eine selektive Literaturrecherche zur Diagnostik durchgeführt. Des Weiteren wurden eigene Erfahrungen aus einem spezialisiertem Zentrum für septische Orthopädie berücksichtigt.

Ergebnisse: Entscheidend für die verschiedenen Behandlungsoptionen ist der präoperative Keimnachweis. Eine präoperative Stufendiagnostik mit Gelenkpunktion zur mikrobiologischen und zytologischen Untersuchung stellt den Standard dar. Um den Keimnachweis zu erzwingen, kann die Biopsiegewinnung notwendig sein. Neue vielversprechende Ansätze bieten Möglichkeiten einer Therapieüberwachung und einer höheren Sensitivität im Rahmen von Schnelltests.

Diskussion: PPIs stellen neben den physischen und psychosozialen Problemen für den Patienten eine Herausforderung an unser Gesundheitssystem dar. Ein standardisiertes Vorgehen, das die Prinzipien der modereren Behandlungskonzepte berücksichtigt, ist notwendig um eine sichere präoperative Diagnostik zu gewährleisten.

Schlüsselwörter: Periprothetische Infektion, Biofilm, Implantat-assoziierte Infektion, Diagnostik

Zitierweise

Mühlhofer HML, Schauwecker J, Gollwitzer H. Diagnostik bei Verdacht auf periprothetische Infektion. Was muss untersucht werden? Was gibt es Neues?

OUP 2015; 10: 469–473 DOI 10.3238/oup.2015.0469–0473

Summary

Background: Increasing rates of periprosthetic joint infections (PJI) are challenging for orthopedic surgeons and the health care system in the next years. New surgical pathways and therapy options changed the concepts in diagnostic of PJI.

Aim: This article presents an overview of recent concepts of PJI emphasizing on diagnosis

Method: A selective literature research was performed focused on evidence based concepts including diagnostic of PJI. The experiences from our clinic were included.

Results: The important step in the diagnostic procedure is to identify the pathogen and its antimicrobial susceptibility.

Preoperative joint aspiration and leucocyte count, differentiation and microbiological culture should be a standard diagnostic tool. Arthroscopic biopsy can be necessary to identify the pathogen. New promising concepts concerning therapy-monitoring and flash-tests will be established.

Discussion: PJI represents a significant challenge for the orthopedic surgeon. Evidence based and standardized clinical pathways are necessary for accurate and rapid diagnosis as well as patient-specific treatment concepts.

Keywords: prosthetic joint infection, biofilm, diagnostic

Citation

Mühlhofer HML, Schauwecker J, Gollwitzer H. The diagnostic pathway of prosthetic joint infection. The standard and new concepts. OUP 2015; 10: 469–473 DOI 10.3238/oup.2015.0469–0473

¹ Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

² ATOS Klinik München

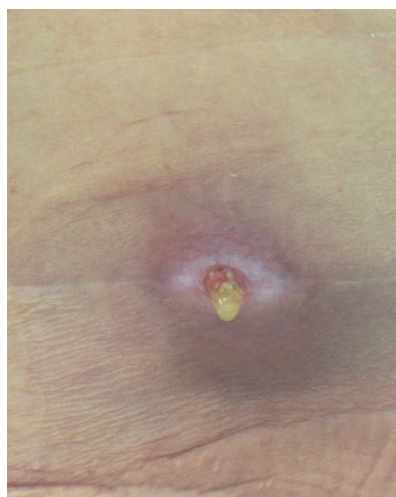


Abbildung 1 Chronisch fistelnde periprotetische Infektion.

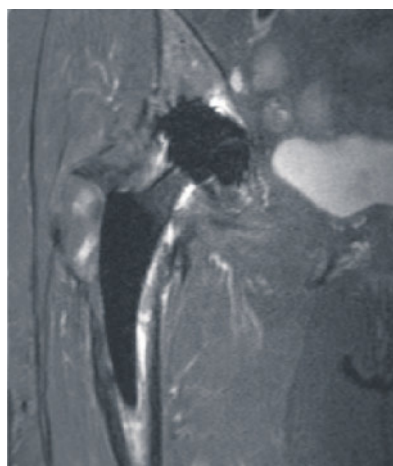


Abbildung 2 MARS-MRT (Metal artefact reduction sequences) des rechten Hüftgelenks bei PPI und Prothesenlockerung.

Einleitung

Durch die steigende Anzahl an endoprotetischen Eingriffen bei älteren Patienten mit hohem Funktionsanspruch, aber auch mit schweren Grund- und Begleiterkrankungen, steigt die absolute Anzahl der aseptischen und septischen Revisionseingriffe in Deutschland kontinuierlich an. Aktuelle Zahlen einer Studie mit einem Follow-Up von 10 Jahren beziffern die Wahrscheinlichkeit einer periprotetischen Infektion auf 1,59 % in den ersten beiden Jahren nach Primärimplantation einer Hüftgelenkendothese [1]. Bei Revisionseingriffen steigt die Wahrscheinlichkeit einer periprotetischen Infektion auf 3–5% an [2].

Diese Zahlen beziehen sich vor allem auf akute postoperative und akute hämatogene Infektionen. Die Gruppe der sog. Low-grade-Infekte, also Infekte, welche subakut verlaufen und durch Symptome wie die Komponenten-Lockerung oder unspezifische Schmerzen charakterisiert sind, ist in diesen Zahlen noch nicht erfasst. Gerade die Low-grade-Infekte sind schwer zu diagnostizieren, da sie oft durch langsam wachsende sog. low-virulent Mikroorganismen wie *Propionibacterium acnes* oder Koagulase-negative Staphylokokken hervorgerufen werden. Diese hohe Dunkelziffer stellt unser Gesundheitssystem in den nächsten Jahren vor eine große ökonomische Herausforderung, denn die Kosten für eine septische Revision sind ca. doppelt so hoch wie die Behandlungskosten einer asepti-

schen Revisionsoperation [3]. Schätzungen aus den USA gehen von Behandlungskosten von bis zu 1,62 Mrd. Dollar/Jahr aus.

Eine sichere evidenzbasierte präoperative Diagnostik ist im Sinne des Patienten notwendig, um unnötige zweizeitige Wechsel zu vermeiden und um eine periprotetische Infektion sicher zu erkennen und der richtigen Therapie zuzuführen. Es gilt durch ein standardisiertes Vorgehen die komplexe Diagnostik zu vereinfachen und somit höchste Behandlungsqualität und Sicherheit für den Patienten zu gewährleisten.

Was muss untersucht werden?

Anamnese, Dokumentation und klinische Untersuchung

Der Anamnese kommt bei der späteren Therapieentscheidung eine wichtige Rolle zu. Erstes Auftreten und Dauer der Symptome sind detailliert zu erfragen und zu dokumentieren. Ort und Zeitpunkt sowie Art des einliegenden Implantats sind zu dokumentieren. Risikofaktoren wie Immunsuppression durch Medikamente (z.B. Kortison, Disease Modifying Antirheumatic Drugs) oder systemische Erkrankungen, Wundheilungsstörungen oder verlängerte Antibiotikaeinnahmen nach der Voroperation, vorausgegangene Infektionen, Eintrittspforten, und Bakteriämien wie durch Koloskopien oder Zahnbehandlungen sollten abgefragt werden.

Im Rahmen der Routineanamnese sind Allergien gegen Metalle, Antibiotika oder Knochenzementbestandteile zu erheben.

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung sollte neben der üblichen Untersuchung eines Hüftgelenks auch auf lokale Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung und Überwärmung des Gelenks geachtet werden. Die Haut ist insbesondere auf Fistelgänge zu untersuchen (Abb. 1). Die Entnahme von mikrobiologischen Abstrichen aus Fistelgängen ist obsolet. Die im Fistelgang nachweisbaren Keime der Hautflora und der die periprotetische Infektion auslösende Keim differieren häufig; ferner gilt eine Fistel mit Kommunikation zum Gelenk als sicheres Infektzeichen.

Bildgebung

Die Röntgenaufnahme in 2 Ebenen stellt die Basis der radiologischen Diagnostik dar. Neue Röntgenaufnahmen sollten im Hinblick auf Implantat-Lockerung unbedingt mit Voraufnahmen verglichen werden. Gerade die periprotetische Saumbildung und periostale Reaktionen sind Hinweise auf periprotetische Infektionen [4]. Vor allem die nuklearmedizinischen Verfahren geraten in der Infektdiagnostik heute immer mehr in den Hintergrund. Zur Ergänzung bei speziellen Fragestellungen stehen die Computertomografie und die MARS-MRT-Untersuchung (Abb.2) zur Verfügung, diese sollten aber nur mit einer konkreten Fragestellung wie zum Beispiel der periprotetischen Abszessbildung eingesetzt werden.

Blutanalyse

Wir empfehlen bei Erstkontakt mit dem Patienten eine Bestimmung der laborchemischen Entzündungsparameter. Diese helfen im hochakuten Infekt, die Entscheidung über den Operationszeitpunkt zu treffen und bei Verdacht auf einen Low-grade-Infekt die weiterführende Diagnostik einzuleiten. Im Einzelnen sollten folgende Parameter bestimmt werden: C-reaktives Protein, Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte wie Natrium und Kalium, aPTT und INR. Es ist jedoch nicht möglich, ausschließlich mit Hilfe der laborchemischen Entzündungsparameter einen periprotetischen Infekt nachzuweisen [5]. Laut den Empfehlungen der AAOS können laborchemische

Parameter jedoch als sog. Ausschlusskriterium verwendet werden. Bei fehlenden Risikofaktoren und klinisch unauffälligem Untersuchungsbefund in Kombination mit normwertigem C-reaktiven Protein und normwertiger Blutsenkungsgeschwindigkeit ist eine periprothetische Infektion als eher unwahrscheinlich anzusehen [6]. Jedoch besteht Uneinigkeit über die Grenzwerte des C-reaktiven Proteins [7]. Aktuelle Studien benennen den Grenzwert zwischen 1,0–1,35 mg/dl. Bei der Verwendung des CRP-Werts als Ausschlusskriterium setzen wir noch niedrigere Grenzwerte an ($< 0,5$ mg/dl).

Gelenkpunktion

Die Aspirationspunktion des entsprechenden Gelenks ist eine kostengünstige und einfach durchzuführende Standardprozedur, die im Rahmen der diagnostischen Reihe durchgeführt werden sollte. Durch die Gewinnung von Synovia sind verschiedene zytologische und mikrobiologische Untersuchungen möglich. Bei Entnahme ist auf strengste sterile Kautelen zu achten, optimalerweise wird die Punktion in einem Eingriffsraum oder ambulanten OP durchgeführt (Abb. 3).

Die Praxis zeigt, dass eine Mindestmenge von 1 ml notwendig ist, um ausreichend Material für die verschiedenen Untersuchungen zu gewährleisten, optimal wären 5–10 ml. Aus dem gewonnenen Aspirat wird zum einen die Zellzahl und Zelldifferenzierung bestimmt, hier ergeben sich abhängig vom punktierten Gelenk folgende Grenzwerte für eine periprothetische Infektion:

Hüftgelenk: Zellzahl: > 4200 Leukozyten/ μ l bzw. Zelldifferenzierung: $> 80\%$ neutrophile Granulozyten [8].

Kniegelenk: Zellzahl: > 1700 Leukozyten/ μ l bzw. Zelldifferenzierung: $> 65\%$ neutrophile Granulozyten [9].

Des Weiteren erfolgt die mikrobiologische Untersuchung. Die Wahrscheinlichkeit eines Keimnachweises ändert sich in Abhängigkeit von Bebrütungszeit, verwendeten Kulturmedien, Art des Keims und antibiotischer Vorbehandlung. Idealerweise erfolgt die Beimpfung von Blutkulturflaschen aerob und anaerob (jeweils 2–5 ml) sowie die Anlage von mikrobiologischen Kulturen aus dem Gelenkpunktat [10, 11]. Eine verlängerte Bebrütungszeit von 10–14 Tagen ist im Hinblick auf langsam wachsende Keime wie z.B. *Propionibacterium acnes* notwendig [12].

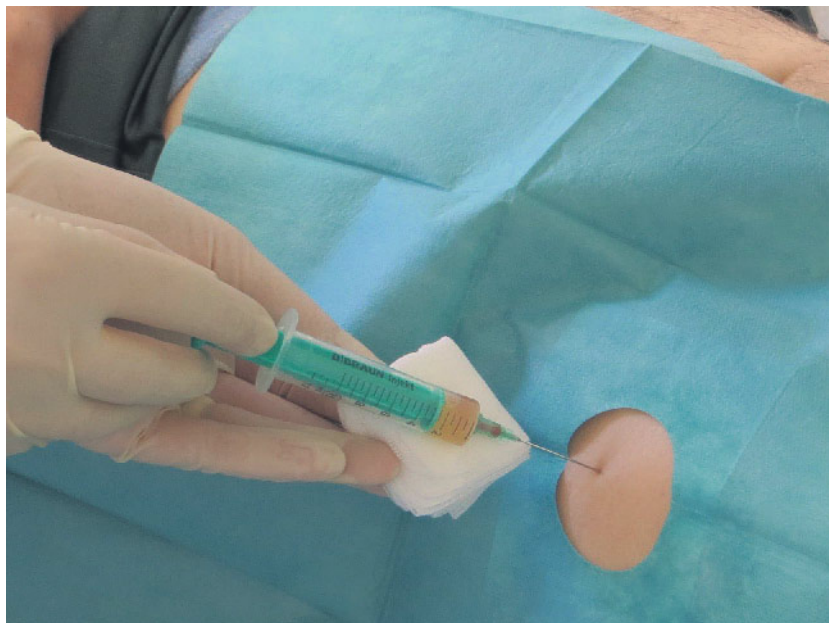


Abbildung 3 Aspirationspunktion des rechten Hüftgelenks.

Auf Grund der erhöhten Rate an falsch-negativen Befunden ist ein antibiotikafreies Intervall von mindestens 14 Tagen anzustreben [13].

Biopsie von periprothetischen Gewebe für mikrobiologische und histologische Untersuchung

Falls durch die Punktion kein Keimnachweis geführt werden kann, jedoch aufgrund von laborchemischen, klinischen oder zytologischen Befunden der Verdacht auf einen Low-grade-Infekt besteht, bietet die biopsische Probenentnahme eine weitere Möglichkeit der Diagnostik.

Diese wird unter streng sterilen Bedingungen in Voll- oder Regionalanästhesie im Operationssaal arthroskopisch durchgeführt. Als operativer Zugang im Bereich der Hüfte bietet sich ein hohes und ein tiefes anterolaterales Portal an. Im Bereich des Kniegelenks sollten die medialen und lateralen Standardportale verwendet werden. Während der Arthroskopie werden insgesamt 6 Proben entnommen. Fünf werden zur mikrobiologischen Kultur abgegeben, eine zur histopathologischen Untersuchung [14]. Hierbei sollte darauf geachtet werden, dass die periprothetische Membran und nicht unspezifisches Synovialgewebe biopsiert wird.

Histologisch sollte die Aufarbeitung und Beurteilung des Präparats nach Mora-

wietz und Krenn erfolgen. Entscheidend ist die Anzahl von neutrophilen Granulozyten in 10 „High-power-Fields“ (HPF), also bei 400-facher Vergrößerung und CD-15 Färbung, Grenzwerte sind 23 neutrophile Granulozyten. Beim Mischtyp besteht eine Kombination von abriebinduzierter und infektiöser periprothetischer Membran (Mischtyp aus Typ I und Typ II). Beim Indifferenztyp sind hingegen weder abriebinduzierte noch infektiöse Charakteristika zu finden sind. Die Ätiologie dieses Typs ist vielfältig und reicht von mechanischen Ursachen bis zur Osteoporose [15].

Sonikation

Unter Sonikation versteht man die Lösung des Biofilms an entfernten Implantatkomponenten im Ultraschallbad, aus der Sonikatflüssigkeit werden mikrobiologische Kulturen angelegt. Hierdurch lassen sich die Sensitivität und Spezifität insbesondere im Hinblick auf biofilmbildende Keime deutlich erhöhen [16, 17]. Die Sonikation ist auch gegenüber einer antibiotischen Vorbehandlung des Patienten deutlich unempfindlicher als die reine Gelenkpunktion. Die Sonikation ist insbesondere hilfreich, wenn aufgrund der vorliegenden Anamnese und Befunde eine Infektion wahrscheinlich ist, jedoch bisher kein Keim nachgewiesen werden konnte.

Diagnosestellung

Zur Diagnosestellung stehen die Richtlinien zur Verfügung, die im Rahmen einer Konsensempfehlung formuliert wurden, siehe Tabelle 1 [18]. Gerade bei Zutreffen von weniger als 4 Nebenkriterien befindet man sich im Bereich einer diagnostischen Lücke, eine periprotetische Infektion ist nicht gesichert aber auch nicht ausgeschlossen. Insofern bleibt zu hoffen, dass neuere Diagnostika – wie beispielsweise die hochsensitive und spezifische Bestimmung von synovialen Biomarkern in der Gelenkflüssigkeit (z.B. antimikrobielle Peptiden wie Defensine etc.) – diese diagnostische Lücke schließen können.

Was gibt es Neues?

Alpha-Defensin (AD-1)

Alpha-Defensin ist ein synovialer Biomarker, der von neutrophilen Granulozyten sezerniert wird und in erhöhter Konzentration bei periprotetischen Infekten intraartikulär nachgewiesen werden kann. Aktuelle Studien zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität [19]. AD-1 wird durch einen Schnell-Test (Synovasure, Zimmer) aus dem Gelenkpunktat erfasst. Vorteile sind eine einfache und schnelle Durchführung, Nachteile sind hohe Kosten und die Tatsache, dass keine Aussage über die Art des

Keims und die Antibiotikaresistenz getroffen werden kann.

Multiplex PCR


Durch die PCR (Polymerase-Kettenreaktion) werden Keime indirekt nachgewiesen, indem bakterielle DNA nachgewiesen wird. Der Vorteil dieser Methode ist, dass schwer zu kultivierende Bakterien oder sehr langsam wachsende Mikroorganismen detektiert werden können. Der größte Nachteil ergibt sich aus der extrem hohen Sensitivität, welche ein hohes Kontaminationsrisiko und damit das Risiko von falsch positiven Befunden mit sich bringt. Ferner kann auch bakterielle DNA von bereits abgestorbenen Bakterien zu positiven Ergebnissen führen. In Kombination mit der Sonikation von entfernten Endoprothesenkomponenten wurden Sensitivitäten von 100 % erreicht [20]. Jedoch ist der Nachweis von Keimen durch PCR abhängig von der Verfügbarkeit der entsprechenden Primer im jeweiligen PCR-KIT.

IL-6, PCT und TNF-alpha

Laborchemische Entzündungsparameter im Serum wie IL-6, Procalcitonin und TNF-alpha sind aktuell Gegenstand klinischer Untersuchungen. IL-6 zeigt in ersten Studien eine hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität, diese wird durch Ausschüttung von IL-6 aus Monozyten als Reaktion auf Abriebpartikel hervor-

gerufen. Als Kombinationspartner mit C-reaktiven Protein scheint sich die Sensitivität und Spezifität zu steigern. Gerade IL-6 ist in der Diskussion als Marker für die Verlaufskontrolle im Rahmen des Heilungsverlaufs. Ob die Bestimmung von Procalcitonin oder TNF-alpha die komplexe Diagnostik erleichtern können bleibt abzuwarten [21], die diagnostische Genauigkeit scheint jedoch den lokalen, synovialen Biomarkern unterlegen.

Zusammenfassung

Das sichere präoperative Erkennen von periprotetischen Infektionen stellt eine große Herausforderung dar. Alle Orthopäden und Unfallchirurgen sollten vor Wechseloperationen routinemäßig eine standardisierte präoperative Diagnostik durchführen, um eine frühe und zielgerichtete Behandlung für den Patienten anbieten zu können. 

Interessenkonflikt: Keine angegeben

Korrespondenzadresse

Dr. Heinrich ML Mühlhofer
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie,
Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München
Ismaninger Straße 22
81675 München
muehlhofer@lrz.tu-muenchen.de

Literatur

- Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. (2009). Prosthetic Joint Infection Risk After Total Hip Arthroplasty in the Medicare Population. *The Journal of Arthroplasty* 2009; 24: 105–109
- Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL et al. (2010). Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *The Journal of Arthroplasty* 2010; 25: 1216–22.e1–3
- Vanhegan IS, Malik AK, Jayakumar P, Ul Islam S, Haddad FS. A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume* 2012; 94: 619–623
- Breitenseher MJ, Mayerhofer M, Gottsauner-Wolf F, Krestan C, Toma CD, Imhof H. Bildgebung bei Hüftprothesen. *Der Radiologe* 2002; 42: 474–479
- Moran E, Byren I, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010; 65(Supplement 3): iii45–iii54
- AAOS. AAOS The diagnosis of periprotetic joint infections of the hip and knee. Guideline an evidence report. 2010. 1–294
- Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 2007; 89: 1409–1416
- Schinsky MF. Perioperative Testing for Joint Infection in Patients Undergoing Revision Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 2008; 90: 1869
- 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. *Ajm* 2004; 117: 556–562
- Minassian AM, Newnham R, Kalimeris E, Bejon P, Atkins BL, Bowler IC. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. *BMC Infectious Diseases* 2014; 14: 1–7
- Smith-Elekes S, Weinstein MP. Blood cultures. *Infectious Disease Clinics of North America* 1993; 7: 221–234
- Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprotetic

tic joint infection: a promising strategy. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 47: 1403–1409

13. Saleh KJ, Clark CR, Sharkey PF, Goldberg VM, Rand JA Brown, GA. Modes of failure and preoperative evaluation. *The Journal of Bone and Joint Surgery (American)* 2003; 85-A Suppl 1, S21–5
14. Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2013; 471: 956–964
15. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H et al. Revised consensus classification. *Zeitschrift Für Rheumatologie* 2013; 72: 383–392
16. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *Journal of Clinical Microbiology* 2006; 44: 628–631
17. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 654–663
18. Musculoskeletal Infection Society. New Definition for Periprosthetic Joint Infection. *Journal of Arthroplasty* 2011; 26: 1136–1138
19. Bingham J, Clarke H, Spanghel M, Schwartz A, Beauchamp C, Goldberg B. The Alpha Defensin-1 Biomarker Assay can be Used to Evaluate the Potentially Infected Total Joint Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2014; 472: 4006–4009
20. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wust J, Trampuz A. Improved Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection by Multiplex PCR of Sonication Fluid from Removed Implants. *Journal of Clinical Microbiology* 2010; 48: 1208–1214
21. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of periprosthetic infection following total joint replacement. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume* 2007; 89: 94–99

Rückenschmerzen? FPZ Therapie!



**Besuchen Sie uns
auf dem DKOU
in Berlin!**

20.-23.10.2015

- > Stand 104 in Halle 2.2
- > Lunch-Symposium
Freitag, den 23. Oktober 2015,
von 13 Uhr bis 14 Uhr im Raum Weimar 5.

Die FPZ Therapie bei Rückenschmerzen

- > Deutliche Reduktion der Rückenschmerzen bei über 93% der Teilnehmer*
- > Durchschnittlich jeder zweite erlangt völlige Beschwerdefreiheit*
- > Senkung der Anzahl der Arztbesuche, der Inanspruchnahme von Krankengymnastik und des Gebrauchs von Medikamenten um 50%*
- > Eingebettet in die Integrierte Versorgung Rückenschmerz und Verordnung außerhalb des Regelleistungsvolumens.

www.fpz.de

Wir haben etwas gegen Rückenschmerzen.

FPZ
DEUTSCHLAND
DEN RÜCKEN STÄRKEN