

## Diagnostisches Vorgehen bei periprothetischen Infektionen

Eine periprothetische Gelenkinfektion (PJI: *periprosthetic joint infection*) tritt bei mindestens 1–5% der Patient\*innen mit Gelenkendoprothesen auf. Nach aseptischer Lockerung ist die PJI der zweithäufigste Grund für eine operative Revision, die wiederum mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergeht.

Der Beweis einer periprothetischen Infektion (PJI) ist unverändert Gegenstand von Diskussionen und stellt mitunter eine Herausforderung dar. Insbesondere bei verzögert auftretenden Infektionen (Low-grade) werden von Patient\*innen meist nur unspezifische Symptome beklagt, was die klinische Diagnose verzögern kann.

In den letzten Jahren wurden Leitlinien mit verschiedenen Definitionen der PJI von unterschiedlichen Fachgesellschaften erarbeitet und verwendet. Kürzlich wurde von der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) eine Leitlinie herausgegeben (1). Diese wurde von vielen maßgeblichen europäischen und internationalen Fachgesellschaften mit-erarbeitet und vor allem anerkannt. Anlass genug, wesentliche und neue Aspekte der PJI-Diagnostik zusammenzufassen.

Die Empfehlungen ermöglichen eine praxisnahe Einschätzung des Risikos einer PJI (Tabelle 1). Neben Anamnese und klinischen Symptomen kommt insbesondere der labor-gestützten Diagnostik eine entscheidende Rolle zu in der Diagnosesicherung und damit für die erforderlichen Therapiemaßnahmen. In der neuen Definition der PJI wird der Anzucht von Mikroorganismen aus der Sonikatflüssigkeit des explantierten Fremdmaterials deutlich stärkere Beweiskraft als bisher zugeordnet.

Ursächlich für die PJI sind häufig mikro-bielle Kontaminationen der Prothese. Innerhalb kurzer Zeit bildet sich ein Zellverband sesshafter (sessiler) Bakterien mit geringer

Stoffwechsel- und Teilungsaktivität. Diese als Biofilm bezeichnete Bakteriengesellschaft wächst an der Schnittstelle zwischen Knochen und Oberfläche der Prothese. Aufgrund ihrer eingeschränkten Aktivität zeigen sich Bakterien des Biofilms im hohen Maße unempfindlich gegenüber einer Vielzahl verfügbarer antimikrobieller Substanzen (2).

PJI entsteht per continuitatem bei Infektionen der benachbarten Haut- und Weichteile, durch intraoperative Kontaminationen sowie durch hämatogene Streuung im Rahmen von Blutstrominfektionen. Der überwiegende Teil der PJI tritt innerhalb von 24–36 Monaten nach Implantation am betroffenen Gelenk auf und wird als Low-grade (auch späte) Infektion bezeichnet. Die klinischen Symptome sind vielfältig und wenig spezifisch. Erste Hinweise können diffuse Schmerzen im Bereich des betroffenen Gelenks oder andere Anzeichen für eine Lockerung der Prothese sein. Eine Fistel zur Hautoberfläche im Bereich des endoprothetisch versorgten Gelenks gilt als Beweis für eine PJI. Im Gegensatz zur späten PJI treten bei der akuten, meist frühen PJI häufig typische Symptome einer bakteriellen Arthritis wie Rötung, Schwellung, Überwärmung im Bereich des Gelenks plötzlich auf – nicht selten verbunden mit laborchemischen Entzündungszeichen im Blut.

Eine essentielle diagnostische Maßnahme ist die Bestimmung der Zellarten, der Konzentrationen der Leukozyten sowie des Alpha-Defensins in der durch Punktion



entnommenen Synovialflüssigkeit (SF).

Bereits ab > 1500 Leukozyten/ml SF mit einem Anteil > 65 % neutrophilen Granulozyten (Hüft- und Kniegelenkendoprothesen) besteht labordiagnostisch der Verdacht auf

eine PJI. Die Aussagekraft ist vermindert bei blutigem Punktat, kürzlichen (< 3 Monate) Gelenkeingriffen und bei rheumatoider Arthritis, da diese zu erhöhten intraartikulären Leukozytenkonzentrationen führen können.

**Tab. 1: EBJIS Kriterien für die Diagnose bei Verdacht auf periprothetische Gelenkinfektion (1)**

	<b>Infektion unwahrscheinlich</b> (alle Variablen negativ)	<b>Infektion wahrscheinlich</b> (min. zwei Variablen positiv)	<b>Infektion bestätigt</b> (min. eine Variable positiv)
<b>Klinische Symptome</b>			
	eindeutig andere Ursachen für den Funktionsverlust des Implantats	<ul style="list-style-type: none"> <li>• radiologische Zeichen einer Lockerung innerhalb von fünf Jahren nach Implantation</li> <li>• vorherige Störung oder Verzögerung der Wundheilung</li> <li>• bekanntes Fieber oder Bakteriämie</li> <li>• Eiter um die Prothese</li> </ul>	Fistel zum Gelenk, Sichtbarkeit der Prothese
<b>Analyse der Synovialflüssigkeit</b>			
Leukozyten Zahl im Punktat (Zellen/ $\mu$ l)	$\leq 1500$	$> 1500$	$> 3000$
Polymorphkernige neutrophile Granulozyten (%)	$\leq 65$	$> 65$	$> 80$
Alpha-Defensin			positiver Nachweis im Immunoassay oder im Lateral Flow Immunoassay
<b>Mikrobiologische Analyse</b>			
Punktat Synovialflüssigkeit		positives Kulturergebnis	
Intraoperatives Punktat oder Gewebe	alle Proben negativ	eine einzelne positive Probe	$\geq$ zwei positive Proben mit dem gleichen Erreger
Sonikation	kein Wachstum	Wachstum $\leq 50$ koloniebildende Einheiten/ml eines Erregers	Wachstum $> 50$ koloniebildende Einheiten/ml eines Erregers
<b>Histologie</b>			
High-power Field (HPF; 400x Vergrößerung)	negativ	$\geq 5$ neutrophile Granulozyten in einem HPF	$\geq 5$ neutrophile Granulozyten in $\geq 5$ HPF oder sichtbare Erreger

Quelle: adaptiert aus McNally M et al. (1)

Die Bestimmung weiterer Biomarker (IL-6, Calprotectin, Lactoferrin) aus dem Punktat wird zum aktuellen Zeitpunkt in Studien untersucht. Ein klarer Vorteil gegenüber dem etablierten Vorgehen ist noch nicht bekannt.

Die Bestimmung etablierter Parameter wie C-reaktives Protein oder Procalcitonin aus der Synovialflüssigkeit bietet gegenüber der konventionellen Bestimmung aus dem Blut keinen Mehrwert. Generell sind Biomarker aus dem Blut wie das C-reaktive Protein, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, Procalcitonin oder ein Differenzialblutbild zum Ausschluss einer PJI nur unzureichend geeignet.

Neben der generellen Diagnose einer PJI ist die Kenntnis des ursächlichen Erregers entscheidend für die Wahl der antimikrobiellen Therapie. Die mikrobiologische Diagnostik ist durch Kulturverfahren sowie molekularbiologische Nachweismethoden in der Lage, in einer Vielzahl der Fälle diese nachzuweisen.

Wir empfehlen zur präoperativen Erregeridentifizierung aseptisch entnommenes Gelenkpunktat in Blutkulturflaschen oder nativ in ein steriles Probebehältnis zu überführen. Bei geringen Volumina ( $\leq 4$  ml) sollten pädiatrische Blutkulturflaschen verwendet werden. Bei der Interpretation ist zu beachten, dass der isolierte Nachweis von Wachstum aus dem Punktat häufig eine Kontamination darstellt und einen geringen Vorhersagewert hat (3).

Abstriche aus Fisteln oder dem Operationsgebiet ergeben häufig unspezifisch-positive bzw. falsch-negative Kulturergebnisse. Daher sollten stattdessen Biopsien/ Gewebe als Probenmaterial zur mikrobiologischen Untersuchung versendet werden.

Intraoperativ sollten mehrere Biopsien ( $n = 3-6$ ) mit individuellen sterilen Instrumenten aseptisch entnommen und jeweils direkt in ein eigenes steriles Probebehältnis überführt werden, um eine Kreuzkontamination zu vermeiden (4). Damit auch langsam wachsende ursächliche Bakterien wie *Cutibacterium acnes* nachgewiesen werden können, werden die Proben bis zu 14 Tage bebrütet.

Bei Ausbau/Wechsel von Prothesen oder einzelner Bestandteile empfiehlt es sich, diese zur Sonikation (Ultraschallbehandlung) mit darauf abgestimmten Nährmedien und Bebrütungszeiten einzusenden. Durch dieses Verfahren gelingt es Stoffwechsel-inaktive,

sessile Bakterien des Biofilms in ihre aktive, sich vermehrende (planktonische) Lebensform zu transformieren. Dadurch weist die Ultraschallbehandlung eine deutlich verbesserte diagnostische Sensitivität und Spezifität auf, insbesondere bei bereits begonnener antimikrobieller Therapie. Der Nachweis von  $> 50$  KBE/ml kann gemäß aktuell konsentierten Empfehlungen der EBJIS als Beweis einer PJI dienen. Ein Nachweis von  $\leq 50$  KBE/ml ausschließlich aus der Sonikation sollte kritisch hinterfragt werden. Insbesondere isolierte Nachweise von Koagulase-negativen Staphylokokken, Mikrokokken und *C. acnes* stehen regelhaft für eine Kontamination. Beim Nachweis von *S. aureus*, Gram-negativen stäbchenförmigen Bakterien der Ordnung Enterobacterales sowie Hefen der Gattung *Candida* liegt zumeist eine Infektion vor.



**Abb. 1: Entnahmematerial bei der PJI-Diagnostik v.l.n.r.: Probenbehälter für die Sonikation, pädiatrische Blutkulturflasche, EDTA-Röhrchen, Probenbehälter für Gewebe**

**Wir führen die Sonikation als Untersuchungsmethode in den Laboren des LADR Laborverbundes Dr. Kramer & Kollegen für Sie durch.**

Trotz eines optimierten diagnostischen Vorgehens gelingt in bis zu 30 % der PJI keine Anzucht. Bei sterilen Kulturergebnissen kann das Material zusätzlich molekularbiologisch untersucht werden. Dieses Vorgehen ermöglicht es, ggf. langsam wachsende bzw. schwer anzüchtbare Keime zu identifizieren. Aufgrund der Komplexität des Geschehens ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit bei der Interpretation der Resultate und der Abstimmung der Therapiekonzepte empfehlenswert

und führt nach neueren Erkenntnissen zu einem höheren Therapieerfolg.

- mikrobiologische Untersuchung:  
steriler Probenbehälter (1x Behälter/Probe)

### Versand von Gelenkpunktaten

- Leukozytenzahl/Zelldifferenzierung:  
EDTA-Röhrchen
- mikrobiologische Untersuchung (Kultur):  
als beimpfte pädiatrische Blutkulturflasche  
oder steriles Probenbehältnis

### Versand von Biopsien

- mikrobiologische Untersuchung:  
steriler Probenbehälter (1x Behälter/Probe)

### Versand von Materialien zur Sonikation

- steriler Probenbehälter 2,5 l (1x Behälter/  
Probe)

### Literatur

1. McNally M et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. Bone Joint J. 2021 Jan;103-B(1):18-25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.
2. Higgings E et al. Enhancing Diagnostics in Orthopedic Infections. J Clin Microbiol 2022 Mar 10:e0219621. doi: 10.1128/jcm.02196-21.
3. Schulz P et al. Preoperative synovial fluid culture poorly predicts the pathogen causing periprosthetic joint infection. Infection 2021 Jun;49(3):427-436. doi: 10.1007/s15010-020-01540-2.
4. Oliva A et al. Challenges in the Microbiological Diagnosis of Implant-Associated Infections: A Summary of the Current Knowledge. Front Microbiol. 2021 Oct 29;12:750460. doi: 10.3389/fmicb.2021.750460.

Bezeichnung	Best.-Nr.
Laborauftragsschein Sonikation	115876
Doppelt steril verpackte Probenbehälter für Gewebeprobe/Biopsien zur mikrobiologischen Untersuchung	452614
Doppelt steril verpackte Probenbehälter für die Sonikation zur mikrobiologischen Untersuchung	108932
BacT/ALERT® PF Plus (Kulturmedien)	207330

Bestellen Sie diese Artikel bei unserem Partner Intermed:  
Freecall: 0800 0850-113 Freefax: 0800 0850-114 [www.intermed.de](http://www.intermed.de)

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR Laborzentrum  
Baden-Baden**  
T: 07221 21 17-0

**Hormonzentrum  
Münster**  
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum  
Nord-West, Schüttorf**  
T: 05923 98 87-100  
**Zweigpraxis Leer**  
T: 0491 454 59-0

Partner des Laborverbundes:  
**LIS Labor im Sommershof,**  
Köln  
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Laborzentrum  
Berlin**  
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum  
an den Immanuel Kliniken,**  
Hennigsdorf  
T: 03302 20 60-100  
**Zweigpraxis Bernau,  
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum  
Paderborn**  
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Der Laborverbund  
Dr. Kramer & Kollegen GbR**  
Lauenburger Straße 67  
21502 Geesthacht  
T: 04152 803-0  
F: 04152 803-369  
[interesse@LADR.de](mailto:interesse@LADR.de)

**LADR Laborzentrum  
Bremen**  
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum  
Neuruppin**  
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum  
Recklinghausen**  
T: 02361 30 00-0

**LADR Laborzentrum  
Hannover**  
T: 0511 901 36-0

**LADR Laborzentrum  
Nord, Flintbek**  
T: 04347 90 80-100  
**Zweigpraxis Eutin**

**LADR Zentrallabor  
Dr. Kramer & Kollegen,**  
Geesthacht  
T: 04152 803-0

Der Laborverbund dient  
ausschließlich der Präsen-  
tation unabhängiger  
LADR Einzelgesellschaften.

