

Orthopäde

<https://doi.org/10.1007/s00132-020-03940-6>

© Der/die Autor(en) 2020

H. Mühlhofer¹ · N. Renz² · A. Zahar³ · M. Lüdemann⁴ · M. Rudert⁴ · R. Hube⁵ · L. Frommelt⁶ · R. Ascherl⁷ · C. Perka² · R. von Eisenhart-Rothe¹¹ Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland² Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Campus Charité Mitte, Charite, Berlin, Deutschland³ Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin, Deutschland⁴ Orthopädische Klinik, König-Ludwig-Haus, Würzburg, Deutschland⁵ Orthopädische Chirurgie München, OCM Klinik München, München, Deutschland⁶ Helios ENDO-Klinik Hamburg, Hamburg, Deutschland⁷ Kirchham, Deutschland

Diagnostik der periprothetischen Infektion

Entwicklung eines evidenzbasierten Algorithmus der Arbeitsgruppe implantatassoziierte Infektion der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik

Einleitung

Die periprothetische Infektion (PPI) einer Endoprothese stellt eine der schwerwiegendsten Komplikationen im Bereich der Orthopädie dar und ist eine der Hauptursachen von Revisionsoperationen. Aufgrund der demographischen Veränderung unserer Gesellschaft mit einem zunehmenden Anteil älterer Menschen mit hohem bis sehr hohem Funktionsanspruch wird die Zahl der implantierten Endoprothesen in den nächsten Dekaden deutlich zunehmen. Schätzungen aus den USA gehen von einem erwarteten Anstieg von 600 % der implantierten Kniegelenkendoprothesen bis ins Jahr 2030 aus. Implantationen von Hüftgelenkendoprothesen werden sich in diesem Zeitraum verdreifachen, was unweigerlich zu einer signifikanten Zunahme der Revisionsoperationen führen wird. [41]. Studien beziffern die Inzidenz der PPI nach Primärimplantationen auf ca. 0,2–1,1 %. Bei Revisionsoperationen kann diese bis zu 5 % betragen [81].

Grundsätzlich können periprothetische Infektionen in akute Infektionen

und Low-Grade-Infektionen eingeteilt werden. Akute Infektionen werden durch hochvirulente Erreger, wie z. B. *Staphylococcus aureus*, hervorgerufen und treten entweder postoperativ durch direkte Kolonisation oder durch eine hämatogene Streuung auf. Sie sind oft durch klare Infektionszeichen wie Fieber und erhöhte laborchemische Entzündungsparameter gekennzeichnet. Als potenzieller Fokus für eine hämatogene Streuung kommen alle Arten von bakteriellen Infektionen im Körper infrage. Als klassische Vertreter sind hier kardiovaskuläre Infektionen (Endokarditis, Schrittmacherinfektion, Katheterinfektionen) bzw. Infektionen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich, im Bereich der Zähne oder im Urogenitaltrakt zu nennen [67]. Low-Grade-Infektionen sind chronische Infekte, welche klinisch durch Prothesenlockerung und unspezifische Schmerzen im Bereich der Endoprothese bei Abwesenheit von akuten Entzündungszeichen auffallen. Diese werden oftmals durch niedrig virulente Erreger wie z. B. *Staphylococcus epidermidis* oder *Cutibacterium* (früher: *Propionibacterium*) *acnes* hervorgerufen [72]. Low-Grade-Infektionen werden

am ehesten durch eine Kolonisation der Implantatkomponenten im Rahmen der Erstimplantation verursacht.

Der möglichst sichere Ausschluss oder die Bestätigung einer periprothetischen Infektion ist die Voraussetzung für jede Revisionsoperation und kann für den behandelnden Orthopäden und Unfallchirurgen eine große Herausforderung darstellen [89]. Eine sichere evidenzbasierte präoperative Diagnostik ist im Sinne des Patienten notwendig, um einerseits eine periprothetische Infektion zu erkennen sowie eine entsprechende chirurgische und antibiotische Therapie zu planen und andererseits, um unnötige zweizeitige Wechsel zu vermeiden. Gerade die Diagnostik von Low-Grade-Infektionen kann jedoch sehr herausfordernd sein. Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung stellen Röntgenaufnahmen, laborchemische Entzündungsparameter, Gelenkaspiration zur Bestimmung von Zellzahl und Zelldifferenzierung sowie mikrobiologischer Untersuchung der Synovialflüssigkeit bewährte diagnostische Routinen dar [87].

In den letzten Jahren stehen neu entwickelte Testverfahren, wie die moleku-

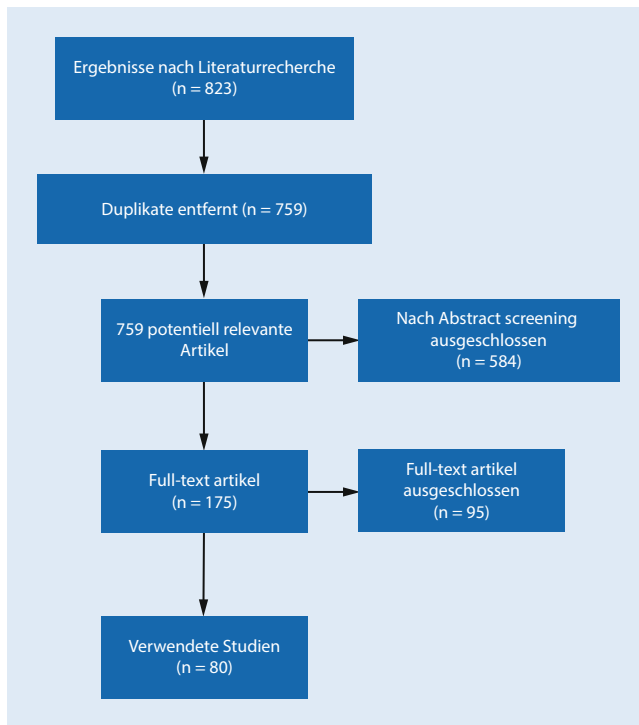


Abb. 1 ◀ Flow Chart der Studienauswahl

larbiologische Diagnostik von Biomarkern (z. B. Alpha-Defensin), antimikrobiellen Peptiden (AMP) und der Leukozytenesterasetest zur Synovia-Diagnostik, sowie molekulargenetische Untersuchungen (16S/28S-PCR, Multiplex-PCR) zur Erregerbestimmung aus mikrobiologischen Biopsien zur Verfügung. Der Stellenwert dieser diagnostischen Möglichkeiten ist oftmals unklar und der behandelnde Orthopäde steht vor der großen Herausforderung, unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden finanziellen Ressourcen des Gesundheitssystems die adäquate präoperative Diagnostik zu wählen.

Aus diesem Grund hat die Arbeitsgruppe für implantatassoziierte Infektionen ein evidenzbasiertes problem- und prioritätenbasiertes Vorgehen entwickelt und dies in einem transparenten und standardisierten Algorithmus zusammengefasst.

Material und Methoden

Im Rahmen der Treffen der Arbeitsgruppe für implantatassoziierte Infektionen der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik erfolgte eine systematische Literaturrecherche in Medline, Google Scholar und Web of Science mit folgenden Schlag-

worten (Frage_ AND/OR): prosthetic joint infection, implant-associated infection, biofilm, diagnosis, sonication, antibiotic treatment, microcalorimetry, Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci, Propionibacterium, cutibacterium, rifampicin, implant retention, PCR, Maldit-TOF, serology, synovial fluid, C-reactive protein level, THA, TKA, leukocyte esterase test, alpha-defensin test. Alle relevanten Publikationen wurden hinsichtlich ihrer Methodik gemäß den Quada- und Prisma-Kriterien geprüft, bevor sie berücksichtigt wurden [51]. Alle eingeschlossenen Studien wurden gemäß den EAST-Kriterien bewertet und eingeteilt [28–34]. Insgesamt konnten 823 Publikationen identifiziert werden, die unserer Suchkriterien entsprochen haben (▣ **Abb. 1**). Weiterhin wurden vor allem Studien berücksichtigt, die eine international gängige Definitionen einer periprothetischen Infektion wie MSIS [59] (Musculoskeletal Infection Society) [76], IDSA (Infectious Diseases Society of America) [58], International Consensus Meeting [61] oder EBJIS (European Bone and Joint Infection Society) [68] angewandt haben. Insgesamt konnten so 80 Studien herangezogen werden. Aus diesen Studien wurden die entspre-

chenden Daten extrahiert und folgende statistische Tests berechnet, falls dies noch nicht in der Originalpublikation erfolgt ist: Sensitivität, Spezifität, positive und negative Likelihood-Ratio, positive und negative prädiktive Werte.

Im Rahmen von 4 Treffen wurden die entsprechenden Studien der Arbeitsgruppe für implantatassoziierte Infektionen präsentiert und analog zu Standard-Delphi-Runden durch die einzelnen Experten bearbeitet und bewertet [69]. Gemäß der Prioritätenliste der Expertenrunde erfolgte die Entwicklung eines zur ISO (International Organization for Standardisation) konformen Algorithmus. Zur Anwendung kam die ISO-Norm 5807 (Informationsverarbeitung) modifiziert nach ITU-I, welche ursprünglich Dokumentationssymbole für Programm und Systemabläufe von Telekommunikationsprogrammnetzen bereitstellt. Durch die Modifikation erfolgte die Integration von Datenfluss-Flussdiagrammen (wie Algorithmen). So wird eine logische und standardisierte Entscheidungsfindung ermöglicht [39]. Hierzu werden verschiedenen Eingangs- und Ausgangskriterien definiert, die von Prozess- und Entscheidungshexagons unterschieden werden. Durch Verwendung von Checklisten konnten die Entscheidungssymbole auf ein Minimum beschränkt werden. Grundsätzlich sollte eine DIN-A 4-Seite nicht überschritten werden.

Ergebnisse der Arbeitsgruppe

Der entwickelte Algorithmus ist eine Abfolge von evidenzbasierten Prozessen gemäß der verwendeten ISO-Norm. Gemäß der durch die Expertenrunde priorisierten Haupt- und Nebenkriterien erfolgte die Entwicklung logisch strukturiert und problemorientiert. Im horizontalen Flow werden Nebenkriterien dargestellt, im vertikalen Flow die Hauptkriterien. Checklisten wurden am linken Rand positioniert ([39]; ▣ **Abb. 2**).

Eingangskriterium

Als Eingangskriterium, also Startpunkt des Algorithmus wurde von der Expertenrunde der „V. a. eine periprothetische

Orthopäde <https://doi.org/10.1007/s00132-020-03940-6>
 © Der/die Autor(en) 2020

H. Mühlhofer · N. Renz · A. Zahar · M. Lüdemann · M. Rudert · R. Hube · L. Frommelt · R. Ascherl · C. Perka · R. von Eisenhart-Rothe

Diagnostik der periprothetischen Infektion. Entwicklung eines evidenzbasierten Algorithmus der Arbeitsgruppe implantatassoziierte Infektion der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik

Zusammenfassung

Hintergrund. Die Behandlung periprothetischer Infektionen (PPI) ist eine der größten Herausforderungen im Bereich der Endoprothetik. Der möglichst sichere Ausschluss oder die Bestätigung einer periprothetischen Infektion ist die Voraussetzung für jede Revisionsoperation und kann für den behandelnden Orthopäden und Unfallchirurgen eine große Herausforderung darstellen. Eine sichere evidenzbasierte präoperative Diagnostik ist im Sinne des Patienten notwendig, um einerseits eine periprothetische Infektion zu erkennen sowie die entsprechende chirurgische und antibiotische Therapie zu planen und andererseits unnötige zweizeitige Wechsel zu vermeiden.

Ziel der Arbeit. Ziel ist es, ein evidenzbasiertes problem- und prioritätenbasiertes Vorgehen zu entwickeln und dies in einem transparenten und standardisierten Algorithmus zusammenzufassen.

Methode. Durch systematische Literaturrecherche wurden relevante Arbeiten identifiziert und im Rahmen von Expertenrunden bewertet. Nach Extraktion der Daten erfolgte die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Likelihood-Ratio sowie positiver und negativer prädiktiver Werte. Im Rahmen von 4 Treffen wurden die entsprechenden Studien der Arbeitsgruppe für implantatassoziierte Infektionen präsentiert und analog zu Standard-Delphi-Runden durch die einzelnen Experten bearbeitet und bewertet. Gemäß der Prioritätenliste der Expertenrunde erfolgte die Entwicklung eines zur ISO (International Organization for Standardisation) konformen Algorithmus.

Ergebnisse. Der entwickelte Algorithmus ist eine Abfolge von evidenzbasierten Prozessen gemäß der verwendeten ISO-Norm. Gemäß der durch die Expertenrunde priorisierten Haupt- und Nebenkriterien

erfolgte die Entwicklung logisch strukturiert und problemorientiert.

Schlussfolgerung. Der Ausschluss einer periprothetischen Infektion ist von enormer Bedeutung vor einer Revisionsoperation und entscheidet in vielen Fällen über den Erfolg und die Invasivität der Operation. Die Diagnose „periprothetische Infektion“ erfordert eine substanziale Veränderung der therapeutischen Strategie. Der durch die Arbeitsgruppe entwickelte Algorithmus fasst Positionen aus der aktuellen Literatur und spezielle Expertenmeinungen zusammen, dies ermöglicht einen transparenten diagnostischen Ansatz im Sinne einer Standard Operation Procedure.

Schlüsselwörter

Biofilm · Gelenkprothese · Protheseninfektionen · Sensitivität und Spezifität · Chirurgische Diagnostiktechniken

Diagnosis of periprosthetic joint infection. Development of an evidence-based algorithm by the work group of implant-associated infection of the AE—(German Society for Arthroplasty)

Abstract

Background. Prosthetic joint infections (PPI) will challenge orthopaedic surgeons and the health care system in the coming years. Evidence-based and reliable preoperative diagnostics are necessary for success in the field of revision arthroplasty. Especially the preoperative detection of PPI is important with respect to the treatment strategy.

Aim. The aim of this study was to develop a detailed and structured standard operating procedure (SOP) to detect PPI preoperatively.

Methods. A systematic literature research was performed and relevant articles identified. After extracting the data, statistical calculations of sensitivity, specificity,

positive/negative predictive value and positive/negative likelihood ratio were performed. The results were discussed and evaluated in four meetings analogously to standard Delphi rounds by the workgroup of implant-associated infections of the German AE (Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik). An algorithm for the diagnostic approach according to ISO 5807 was made.

Results. The standardized algorithm combines a sequence of evidence-based procedures with detailed and structured main and additional criteria to every critical step in the diagnostic approach.

Conclusion. The detection of PPI is of tremendous importance prior to revision arthroplasty and determines its success or failure. The diagnosis “prosthetic joint infection” requires a substantial change with respect to treatment concepts. The algorithm summarizes current literature and specialized expert opinions in a modern standardized format for a transparent diagnostic approach.

Keywords

Biofilm · Joint prosthesis · Prosthesis-related infections · Sensitivity and specificity · Surgical diagnostic technic

Infektion“ angenommen. Insgesamt wurde 39 Studien mit 312.946 Patienten zu diesem Thema eingeschlossen.

Große Multizenterstudien konnten Risikofaktoren bzw. Patientengruppen mit erhöhtem Risiko einer periprothetischen Infektion identifizieren. Gerade die Lockerung der Implantatkomponenten, periartikuläre Ossifikationen, eine Bewegungseinschränkung des Gelenkes sowie

Schmerzen im Bereich der Endoprothese und lokale Entzündungszeichen sollten den Verdacht auf einen periprothetischen Low-Grade-Infekt lenken [43]. Die Risikofaktoren und Evidenzgrade der Studien sind ausführlich in **Tab. 1** dargestellt.

Es kann nicht empfohlen werden, bei jedem Patienten der zu einer Wechseloperation ansteht (z. B. Inlayverschleiß)

unkritisch und ohne Risikoabwägung eine Gelenkpunktion durchzuführen. Einerseits darf man potenzielle Komplikation, wie z. B. iatrogene Infektionen, nicht unberücksichtigt lassen. Murray et al. zeigen in einer Level-I-Studie bis zu 5,1 % Komplikationen nach Hüftpunktionen (Nachblutungen, Hämatome, Nervenläsionen, Infektionen). Barrack et al. beschreiben eine deutlich nied-

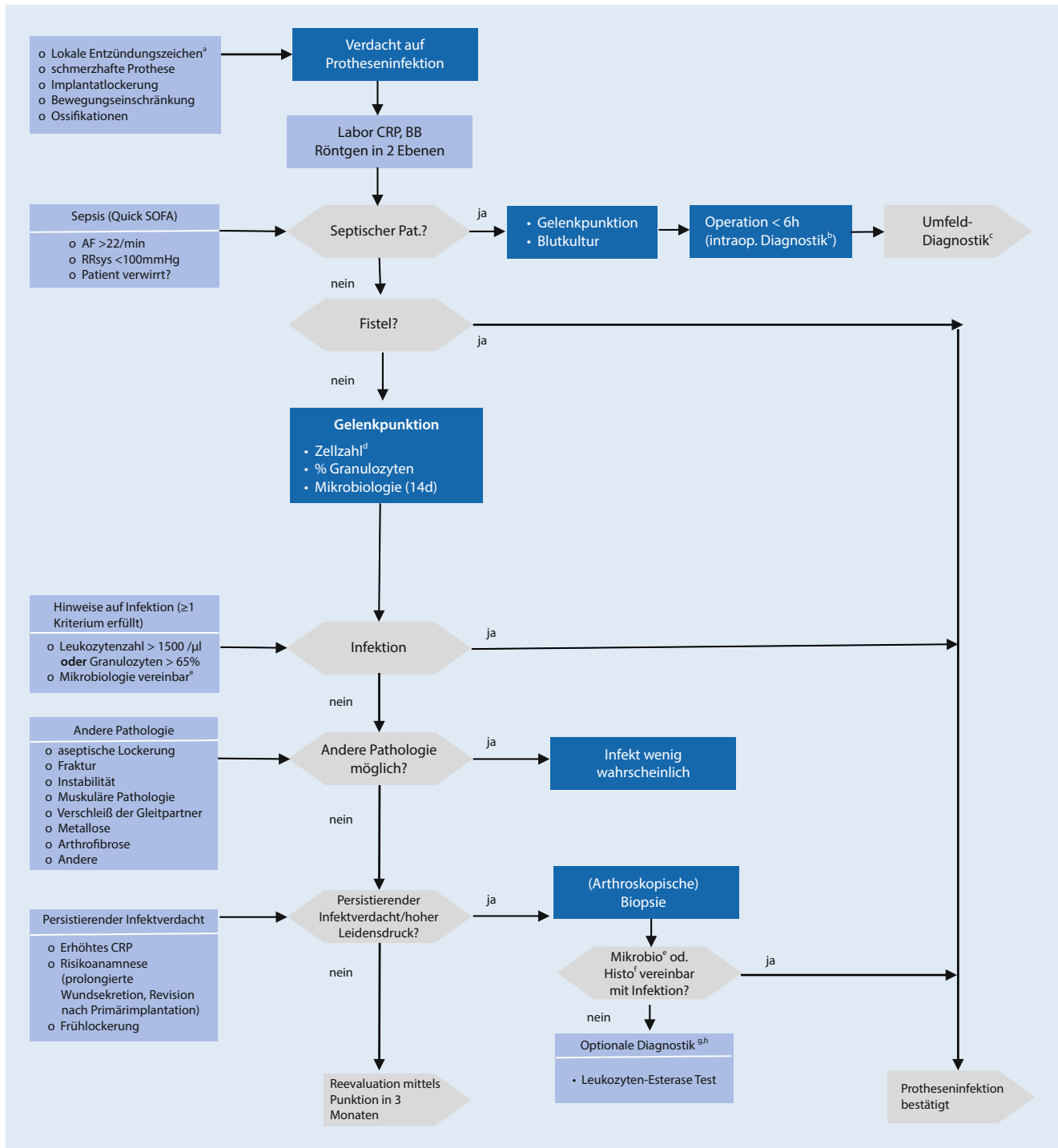


Abb. 2 ▲ Algorithmus zur Diagnostik periprosthetischer Infektionen ^aBeispiele für Symptome bei periprosthetischem Infekt, Kriterien können keinesfalls alle möglichen Symptome abbilden; ^bLeukozytenzahl in Synovia, Anteil Granulozyten, Histopathologie, Mikrobiologie; ^cBildgebung Abdomen/Becken/Wirbelsäule, transösophageale Echokardiografie, Orthopantomogramm, Urinanalyse, Thorax-Röntgen, (individuell bzw. abhängig vom Erreger und betroffenem Gelenk); ^dbei rheumatischer Arthropathie, Fraktur und 6 Wochen postoperativ nicht zu verwenden; ^ebei hochvirulenten Erregern (*S. aureus*, *E. coli*) einmaliger Nachweis ausreichend, bei niedrig virulenten Erregern (*S. epidermidis*, *Cutibacterium acnes*) ist ein Nachweis in ≥ 2 Proben notwendig; ^fHistologie: Periprosthetische Membran Typ II/III; ^gOptionale peri-/intraoperative Diagnostik (Second Line) falls: a) keine elektive Diagnostik erfolgt ist z. B. aseptischer Wechsel mit intraoperativem Infektverdacht oder b) trotz Algorithmus unklarem Befund. Beachtung der Störanfälligkeit des Testes, kann aber individuell als hinweisend in Betracht gezogen werden. Leukozytenesterasetest: Cave Störanfällig durch Erythrozytenanteil; ggf. Zentrifugation zur Optimierung des Testes; ^h Testverfahren auf antimikrobielle Peptide (z. B. Alpha-Defensin) gewinnen zunehmend an Bedeutung, das Evidenzlevel der verfügbaren Studien ist aktuell noch nicht ausreichend, um Anwendungsempfehlung zu geben. Mit freundlicher Genehmigung, © Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik (AE), alle Rechte vorbehalten

Tab. 1 Risikofaktoren für eine periprothetische Infektion, Darstellung der Evidenzlevel (LoE)

Risikofaktor	Jahr	Autor	LoE	(n = x)
Operationsdauer	2007	Huotari et al. [35]	LoE II	n = 8201
	2004	Småbrekke et al. [75]	LoE II	n = 31.750
	2010	Kurtz et al. [42]	LoE II	n = 69.663
	2009	Uçkay et al. [82]	LoE I	n = 6001
	1998	Berbari et al. [7]	LoE II	n = 26.505
Übergewicht	2009	Dowsey et al. [20]	LoE III	n = 1214
	2001	Peersman et al. [63]	LoE III	n = 6120
	2007	Lübbecke et al. [45]	LoE II	n = 2495
	2008	Dowsey et al. [21]	LoE III	n = 1207
	2008	Pulido et al. [66]	LoE III	n = 9245
	2012	Namba et al. [56]	LoE II	n = 30.491
	2013	Namba et al. [57]	LoE II	n = 56.216
	2009	Malinzak et al. [48]	LoE III	n = 8494
	2011	Peel et al. [62]	LoE III	n = 1200
Mangelernährung	2012	Berbari et al. [8]	LoE III	n = 678
Diabetes	2013	Namba et al. [57]	LoE II	n = 56.216
	2009	Malinzak et al. [48]	LoE III	n = 8494
	2001	Peersman et al. [63]	LoE III	n = 6120
	2011	Mraovic et al. [52]	LoE III	n = 1948
Immunsuppression	2008	Dowsey et al. [20]	LoE III	n = 1207
	2001	Peersman et al. [63]	LoE III	n = 6120
	2009	Jämsen et al. [36]	LoE II	n = 43.149
	2008	Pulido et al. [66]	LoE II	n = 9245
	2011	Peel et al. [62]	LoE III	n = 63
	1998	Berbari et al. [7]	LoE II	n = 26.505
Vorausgegangener Infekt	2008	Bongartz et al. [10]	LoE III	n = 462
	2009	Jämsen et al. [36]	LoE II	n = 43.149
Bakteriämie	2010		LoE III	n = 126
	2013	Coelho-Prabhu et al. [13]	LoE III	n = 678
	2001	Murdoch et al. [54]	LoE III	n = 80
Infektion weiterer Prothesen	1991	Murray et al. [55]	Level III	n = 159
	1996	Luessenhop et al. [46]	Level III	n = 145
Implantatlockerung	2013	Portillo et al. [65]	LoE I	n = 116
Bakteriurie	2013	Sousa et al. [77]	LoE III	n = 2497
Zahnstatus	2010	Berbari et al. [6]	Level III	n = 678
Schmerzhafte Prothese	2002	Violainen et al. [83]	Level III	n = 68
Bewegungseinschränkung	2013	Parvizi et al. [61]	Level III	–
Ossifikationen	2002	Breitenseher et al. [12]	Level III	–
Lokale Entzündungszeichen	2000	Teller et al. [79]	Level III	n = 166

rigere Komplikationsrate von 1% [5]. Gemäß des Konsens der Expertengruppe stellt die Komplikationsrate durch die Punktion selbst nicht das vordergründige Problem dar. Die hohe Anzahl an Komplikationen in der Literatur kann so nicht nachvollzogen werden. Andererseits stellt ein weitaus größeres Problem die hohe Zahl an falsch positiven Be-

funden in der mikrobiologischen Kultur dar, die bei einer flächendeckenden Synovialpunktion auftreten und nicht unerhebliche klinische und juristische Konsequenzen mit sich bringen würden. Fehring et al. beschreiben eine Rate von 10,8% falsch positiver mikrobiologischer Kulturen, Ali et al. eine von 7%. Um eine Kontamination von einem Nach-

weis eines Pathogens unterscheiden zu können, soll die Zellzahl in der Synovialflüssigkeit zu Hilfe genommen werden; erfolgt ein Erregernachweis bei völlig normaler Zellzahl, ist dieses Resultat mit Vorsicht zu interpretieren und eher als Kontamination zu werten. Im Hinblick auf die Synoviaaspiration bei liegender H-TEP muss auf die relativ hohe Anzahl an erfolglosen Punktionen (sogenannte Punctio sicca) hingewiesen werden. Diese treten überdurchschnittlich häufig bei aseptischen Hüften auf. Die Anzahl der falsch positiven Kulturen erhöht sich bei Punctio sicca von 7 auf 16,7% [1] und die positive Likelihood-Ratio fällt von 8,9 auf 4,7. In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass auf eine Instillation mit Kochsalzlösung bei Punctio sicca verzichtet werden sollte.

Fazit Punktion Bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine periprothetische Infektion (Tab. 1; Abb. 2) wird eine Punktion bzw. weitere Diagnostik empfohlen. Eine generelle, unkritische Punktion vor jeder Revisionsoperation kann nicht befürwortet werden.

Checkliste Sepsis

Als einer der ersten Schritte muss, um das zeitliche operative Vorgehen und die Dringlichkeit zu planen, eine Sepsis oder ein septischer Schock ausgeschlossen werden. Dies ist vor allem bei hochakuten periprothetischen Infektionen, welche oft durch eine hämatogene Streuung entstehen, relevant. Wir haben hierzu 10 Studien eingeschlossen, die sich mit dem Thema einer periprothetischen Infektion und Sepsis auseinandersetzen: [18, 44, 74]. Die Verwendung der SIRS-Kriterien wurde gegenüber der moderneren SOFA-Kriterien diskutiert. Als Konsensus erfolgte die Festlegung auf Quick-SOFA bei gleicher Evidenzklasse aufgrund der einfacheren Anwendung. Vor dem Beginn einer kalkulierten Antibiotikatherapie sollte eine Synoviaaspiration des betroffenen Gelenks erfolgen, um durch eine weitere mikrobiologische Untersuchung des Punktats den verursachenden Erreger zu identifizieren (Empfehlung Klasse III) Die Entnahme von Blutkulturen ist zwingend notwen-

Tab. 2 Darstellung von Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer Likelihood-Ratio (LR) sowie positiven und negativen prädiktiven Wert für laborchemische Parameter bei periprotetischen Infekt

Jahr	Autor	Untersuchung	LoE	CoR	(n = x)	Sensitivität	Spezifität	Positive LR	Negative LR	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
2007	Bottner et al. [11]	–	I	I	78	–	–	–	–	–	–
		CRP (1,5 mg/dl)	–	–	–	0,95 (0,86–1,0)	0,91 (0,94–0,99)	10,86 (5,3–73,07)	0,05 (0,0–0,17)	0,8 (0,64–0,96)	0,98 (0,94–1,0)
		ESR (32 mm/h)	–	–	–	0,81 (0,64–0,98)	0,89 (0,82–0,97)	7,69 (3,47–38,2)	0,21 (0,02–0,44)	0,74 (0,56–0,92)	0,93 (0,8–1,0)
2004	Savarino et al. [71]	–	I	I	26	–	–	–	–	–	–
		ESR (50 mm/h)	–	–	–	0,6 (0,3–0,9)	0,94 (0,82–1,0)	9,6 (1,64–16,1)	0,43 (0,09–0,86)	0,86 (0,71–1,0)	0,79 (0,61–0,97)
		CRP (2 mg/dl)	–	–	–	0,38 (0,14–0,61)	0,7 (0,42–0,98)	1,25 (0,24–38,34)	0,89 (0,39–2,07)	0,67 (0,36–0,97)	0,42 (0,18–0,65)
1980	Kamme et al. [37]	–	I	I	63	–	–	–	–	–	–
		ESR (30 mm/h)	–	–	–	0,89 (0,8–0,99)	0,72 (0,54–0,9)	3,2 (1,75–9,54)	0,15 (0,01–0,37)	0,83 (0,71–0,94)	0,82 (0,66–0,98)
2007	Greidanus et al. [27]	–	I	I	151	–	–	–	–	–	–
		ESR (30 mm/h)	–	–	–	0,82 (0,71–0,93)	0,88 (0,81–0,94)	6,7 (3,84–15,52)	0,2 (0,07–0,36)	0,74 (0,62–0,86)	0,92 (0,87–0,97)
		CRP (1,0 mg/dl)	–	–	–	0,93 (0,86–1,0)	0,83 (0,76–0,9)	5,5 (3,57–10,23)	0,08 (0,01–0,18)	0,7 (0,58–0,82)	0,97 (0,93–1,0)
2007	Della Valle et al. [17]	–	I	I	94	–	–	–	–	–	–
		ESR (30 mm/h)	–	–	–	0,9 (0,81–0,99)	0,66 (0,53–0,79)	2,66 (1,74–4,68)	0,15 (0,01–0,35)	0,67 (0,55–0,8)	0,9 (0,8–0,99)
		CRP (1 mg/dl)	–	–	–	0,95 (0,89–1,00)	0,75 (0,64–0,87)	3,88 (2,45–7,86)	0,06 (0,02–0,18)	0,75 (0,63–0,87)	0,95 (0,89–1,0)
2008	Schinsky et al. [73]	–	I	I	201	–	–	–	–	–	–
		ESR (30 mm/h)	–	–	–	0,96 (0,91–1,0)	0,39 (0,31–0,47)	1,58 (1,33–1,91)	0,09 (0,0–0,28)	0,37 (0,29–0,45)	0,97 (0,92–1,0)
		CRP (1 mg/dl)	–	–	–	0,95 (0,89–1,0)	0,71 (0,94–1,0)	3,29 (2,45–4,69)	0,08 (0,0–0,18)	0,55 (0,45–0,65)	0,97 (0,94–1,0)
2007	Fink et al. [24]	–	I	I	145	–	–	–	–	–	–
		CRP (1,35 mg/dl)	–	–	–	0,73 (0,59–0,86)	0,81 (0,73–0,88)	3,81 (2,21–7,48)	0,34 (0,15–0,56)	0,59 (0,45–0,73)	0,89 (0,82–0,95)

CRP C-reaktives Protein, CoR Class of Recommendation (EAST), ESR Erythrozytensedimentationsrate, LoE Level of Evidence (EAST), EAST Eastern Association for the Surgery of Trauma

dig. Gemäß einer Klasse-II-Empfehlung senkt die zeitnahe chirurgische Versorgung die Mortalität.

Fazit Sepsis Aufgrund der hohen Mortalitätsrate besteht bei V. a. auf ein septisches Krankheitsbild umgehender interdisziplinärer Handlungsbedarf mit Entnahme von Blutkulturen, zeitnaher Antibiotikatherapie und chirurgischer Intervention im Sinne einer „source control“.

Laborchemische Entzündungsparameter

Im Rahmen der vielzitierten AAOS-Richtlinie wird zum Ausschluss einer pe-

riprothetischen Infektion ein kompliziertes Zusammenspiel von laborchemischen Parametern (Blutsenkungsgeschwindigkeit/C-reaktives Protein) verwendet [60].

In dieser Metaanalyse werden Level-I- und Level-II-Studien berücksichtigt, die errechneten Sensitivitäten variieren von 81–93 % bezüglich der BSG sowie von 73–95 % für das C-reaktive Protein. Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse von Berbari et al. zeigte ähnliche Ergebnisse. Bei einem Studienkollektiv von insgesamt 3909 Patienten errechnete sich eine gepoolte Sensitivität von 75 % (BSG) und 88 % (CRP) [6]. Hier muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien mit den verwendeten Diagnosekriteri-

en mehrheitlich deutliche Infektionen eingeschlossen haben und Low-Grade-Infektionen – welche typischerweise tiefe systemische Entzündungswerte hervorrufen – mit diesen Kriterien größtenteils nicht erfasst wurden. Somit sind die Sensitivitäten vermutlich deutlich überschätzt. Insbesondere beim CRP zeigen sich unbefriedigende Werte im Bereich der Sensitivität. McArthur et al. bestätigen diese Ergebnisse in ihrem Kollektiv mit einer relevant großen Gruppe von Patienten mit einem periprotetischen Infekt ohne relevante serologische Entzündungszeichen [50]. Im Gegensatz hierzu empfehlen die AAOS-Guidelines eine Synoviaaspiration nur bei erhöhten

Tab. 3 Darstellung von Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer Likelihood-Ratio (LR) sowie positiven und negativen prädiktiven Wert für die Synoviaanalyse bei K-TEP

Jahr	Autor	Untersuchung	LoE	CoR	(n)	Sensitivität	Spezifität	Positive LR	Negative LR	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
2007	Della Valle et al. [17]	–	I	I	94	–	–	–	–	–	–
		Mikrobiologie	–	–	–	0,8	0,93	n.m.	n.m.	0,94	0,84
		Zellzahl (3,0 × 10 ³)	–	–	–	0,98 (0,93–1,9)	1	X	0,02	1	0,98 (0,94–1,0)
		Zelldiff.	–	–	–	0,98 (0,93–1,0)	0,85 (0,75–0,95)	6,46 (3,75–18,75)	0,03 (0–0,1)	0,83 (0,73–0,94)	0,98 (0,94–1,0)
2007	Fink et al. [24]	–	I	I	145	–	–	–	–	–	–
		Mikrobiologie	–	–	–	0,73 (0,59–0,86)	0,95 (0,91–0,99)	15,23 (6,64–125,4)	0,29 (0,14–0,45)	0,85 (0,73–0,97)	0,9 (0,85–0,96)
2008	Ghanem et al. [26]	–	I	I	429	–	–	–	–	–	–
		Zellzahl	–	–	–	0,91 (0,86–0,95)	0,88 (0,84–0,92)	7,59 (5,45–11,81)	0,11 (0,05–0,16)	0,82 (0,76–0,88)	0,94 (0,91–0,97)
		Zelldiff.	–	–	–	0,95 (0,92–0,98)	0,95 (0,92–0,97)	18,19 (11,62–38,43)	0,05 (0,02–0,09)	0,92 (0,87–0,96)	0,97 (0,95–0,99)
2007	Trampuz et al. [80]	–	I	I	–	–	–	–	–	–	–
		Zellzahl (1,7 × 10 ³)	–	–	–	0,94 (0,86–1,0)	0,88 (0,81–0,94)	7,76 (4,65–17,92)	0,07 (0,0–0,17)	0,73 (0,60–0,86)	0,98 (0,95–1,0)
		Zelldiff.	–	–	–	0,97 (0,91–1,0)	0,98 (0,95–1,0)	48,04 (19,07–136,76)	0,03 (0,0–0,09)	0,94 (0,87–1,0)	0,99 (0,97–1,0)
2012	Zmistowski et al. [88]	–	I	I	150	–	–	–	–	–	–
		Zellzahl (3,0 × 10 ³)	–	–	–	0,93 (0,87–0,99)	0,94 (0,88–0,99)	14,35 (7,28–99)	0,07 (0,01–0,14)	0,93 (0,87–0,99)	0,94 (0,88–0,99)
		Zelldiff.	–	–	–	0,93 (0,87–0,99)	0,83 (0,75–0,91)	5,52 (3,46–11,62)	0,08 (0,01–0,17)	0,84 (0,76–0,92)	0,93 (0,87–0,99)

LoE Level of Evidence (EAST), CoR Class of Recommendation (EAST), n.m. nicht möglich

Entzündungszeichen im Blut. Dieses Vorgehen würde die periprothetischen Infektionen ohne erhöhte systemischen Entzündungswerte von einer weiteren invasiven Diagnostik ausschließen. Die entsprechenden Studien sind in **Tab. 2** dargestellt. Die Arbeitsgruppe „implantatassoziierte Infektionen“ der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik hat in ihren Sitzungen die einzelnen Studien im Hinblick auf High- und Low-Grade-Infekte bewertet. Diese Bewertung lässt den Schluss zu, dass, obwohl in den AAOS-Richtlinien Level-I-Studien als Basis der Empfehlung verwendet werden, in diesen zum Teil relativ alten Studien die Zahl der Low-Grade-Infekte sehr gering beziehungsweise teilweise nicht vorhanden ist. Gerade Low-Grade-Infekte sind durch Abwesenheit von lokalen und systemischen Infektparametern gekennzeichnet, da die auslösenden Erreger häufig niedrigvirulente Erreger, wie z. B.

Cutibacterium acnes oder Staphylococcus epidermidis sind.

Fazit Laborparameter Die Arbeitsgruppe sieht keine Möglichkeit zum sicheren Ausschluss bzw. der Bestätigung einer periprothetischen Infektion allein durch systemische Entzündungsparameter. Hierunter fallen auch neue moderne Entzündungsmarker wie Interleukine, Procalcitonin oder ähnliche. Die weitere Abklärung eines schmerzhaften Gelenkes sollte unabhängig von diesen Werten erfolgen.

Fistel

Gemäß MSIS [76], IDSA [58], International Consensus Meeting [61] und EB-JIS [68] beweist das Vorhandensein einer Fistel, die mit einer Prothese kommuniziert, die periprothetische Infektion [9, 80].

Goldstandard Synoviaanalyse

Die Synoviaanalyse stellt den aktuellen Goldstandard in der präoperativen Diagnostik dar. Die aktuelle Literatur ist in **Tab. 3 und 4** dargestellt. Obwohl die Komplikationsraten nach Gelenkpunktion von künstlichen Knie- und Hüftgelenken als niedrig einzuschätzen sind, müssen Patienten vor diesem Eingriff formal aufgeklärt werden (siehe auch Eingangskriterium).

Die Analyse der Synoviaaspiration und die hieraus gewonnene mikrobiologische Kultur ist ein sehr kontrovers diskutiertes Thema in der Literatur. Die Kombination aus mikrobiologischer Langzeitbebrütung, Zellzahlbestimmung und Zelldifferenzierung entspricht dem aktuellen Goldstandard zur Analyse von Synoviaflüssigkeit. Die Zellzahl und Zelldifferenzierung sind äußerst wichtige Parameter der Synoviaanalyse. Einen entscheidenden Diskussionspunkt

Tab. 4 Darstellung von Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer Likelihood-Ratio (LR) sowie positiven und negativen prädiktiven Wert für die Synovialanalyse bei H-TEP

Jahr	Autor	Untersuchung	LoE	CoR	(n = x)	Sensitivität	Spezifität	Positive LR	Negative LR	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
1993	Barrack et al. [4]	–	I	I	291	–	–	–	–	–	–
		Mikrobiologie	–	–	–	0,6 (0,3–0,9)	0,88 (0,84–0,92)	5,11 (1,91–11,32)	0,45 (0,1–0,83)	0,15 (0,04–0,27)	0,98 (0,97–1,0)
1996	Mulcahy et al. [53]	–	I	I	71	–	–	–	–	–	–
		Mikrobiologie	–	–	–	0,69 (0,46–0,91)	0,91 (0,83–0,99)	7,56 (2,76–61,25)	0,34 (0,09–0,65)	0,69 (0,46–0,91)	0,91 (0,83–0,99)
2004	Williams et al. [84]	–	I	I	273	–	–	–	–	–	–
		Mikrobiologie	–	–	–	0,8 (0,71–0,9)	0,94 (0,9–0,97)	12,47 (7,23–29,34)	0,21 (0,11–0,32)	0,81 (0,72–0,91)	0,93 (0,90–0,97)
2004	Malhotra et al. [47]	–	I	I	41	–	–	–	–	–	–
		Mikrobiologie	–	–	–	0,44 (0,12–0,77)	0,91 (0,81–1,0)	4,74 (0,62–106,19)	0,61 (0,23–1,09)	0,57 (0,2–0,94)	0,85 (0,73–0,97)
2008	Schinsky et al. [73]	–	I	I	201	–	–	–	–	–	–
		Zellzahl ($4,2 \times 10^3$)	–	–	–	0,84 (0,74–0,93)	0,93 (0,89–0,97)	12,21 (6,75–33,94)	0,18 (0,07–0,29)	0,82 (0,72–0,92)	0,94 (0,90–0,98)
		Zelldiff. (80%)	–	–	–	0,82 (0,72–0,92)	0,83 (0,77–0,89)	4,78 (3,08–8,36)	0,22 (0,09–0,37)	0,64 (0,53–0,76)	0,92 (0,88–0,97)
1999	Spangehl et al. [78]	–	I	I	183	–	–	–	–	–	–
		Zellzahl ($5,0 \times 10^3$)	–	–	–	0,36 (0,18–0,53)	0,99 (0,98–1,0)	55,36 (9,43–86,89)	0,65 (0,46–0,84)	0,91 (0,74–1,0)	0,9 (0,85–0,94)
		Zelldiff. (80%)	–	–	–	0,89 (0,78–1,0)	0,85 (0,79–0,91)	5,94 (3,76–10,75)	0,13 (0,0–0,28)	0,52 (0,38–0,66)	0,98 (0,95–1,0)
2013	Dinneen et al. [19]	–	I	I	75	–	–	–	–	–	–
		Zellzahl ($1,58 \times 10^3$)	–	–	–	0,895 (0,783–0,997)	0,913 (0,827–0,999)	–	–	–	–
		Zelldiff. (65%)	–	–	–	0,897 (0,795–0,999)	0,866 (0,761–0,971)	–	–	–	–

LoE Level of Evidence (EAST), CoR Class of Recommendation (EAST)

stellen die verwendeten Grenzwerte der Zellzahl und Zelldifferenzierung dar. Verschiedene Studien haben sich mit Grenzwertberechnungen von Zellzahl- und Zelldifferenzierungsuntersuchungen auseinandergesetzt. Trampuz et al. schlagen $1,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Zellzahl) und 65% (Anteil neutrophile Granulozyten, Zelldifferenzierung) vor, Zmistowski et al. und Della Valle beschreiben vergleichbare Ergebnisse, obwohl ein höherer Grenzwert von $3,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ und 75% gewählt wurde. Die Grenzwertbestimmung erfolgte mittels ROC („receiver-operating characteristics“)-Kurven, diese Technik ist im Speziellen davon abhängig, welche Bakterien für die PPI in der ausgewählten Kohorte verantwortlich waren. Als Beispiel ist die Studie von Barrack et al. zu nennen, hier wurden als optimale Grenzwerte $4,2 \times 10^3/\mu\text{l}$ bzw. 75% verwendet. Das Kollektiv bestand aber überwiegend

aus Patienten mit High-Grade-Infektionen und hochvirulenten Bakterien [73]. Die Expertengruppe hat sich aus diesem Grund auf einen niedrigeren Grenzwert im Algorithmus geeinigt, um auch chronische bzw. Low-Grade-Infektionen zu erfassen. Die Frage, ob Zellzahl und Zelldifferenzierung über den Grenzwerten liegen müssen, um von einer periprothetischen Infektion auszugehen, wurde ausführlich diskutiert. Als Konsens wurde festgelegt, dass entweder eine erhöhte Zellzahl oder eine erhöhte Zelldifferenzierung ausreicht, um eine Infektion wahrscheinlich zu machen.

Ein Problem der mikrobiologischen Kultur wird deutlich, wenn man die Literatur bezüglich der Sensitivitäten vergleicht. Hier zeigen sich sehr heterogene Daten: Der verursachende Erreger konnte in 44–80% der Fälle durch eine mikrobiologische Kultur nachgewiesen werden

[47, 84]. Ein entscheidender Faktor, der die Nachweiswahrscheinlichkeit deutlich erhöht, ist die Kulturdauer. Viele Studien mit geringer Sensitivität und Spezifität haben eine verkürzte Bebrütungszeit von 48h angewendet bzw. die Kulturdauer nicht angegeben. Neben einer Bebrütungszeit von 14 Tagen ist die Antibiotikafreiheit bzw. das Absetzen einer bestehen Antibiotikatherapie mindestens 14 Tage vor Aspiration von Vorteil [70, 72]. Ein Problem sind falsch positive mikrobiologische Befunde, die oft durch Kontamination der mikrobiologischen Kultur verursacht werden. Dies führt, falls nicht durch einen Experten evaluiert und erkannt, zu einer massiven Übertherapie [86]. Hier ist es wichtig, dass die mikrobiologischen Resultate mit Nachweis von möglichen Kontaminanten (z. B. S. epidermidis, C. acnes) stets

mit der Zellzahl im Punktat korreliert werden.

Fazit Synoviaanalyse Die Synoviaanalyse stellt den aktuellen Goldstandard dar. Als Grenzwerte empfehlen wir eine Leukozytenzahl von 1500/ μ l bzw. einen Granulozytenanteil von >65 %. Der Nachweis einer erhöhten Zellzahl *oder* einer erhöhten Zelldifferenzierung ist als Infektion zu werten. Eine Langzeitbebrütung der mikrobiologischen Kultur von 14 Tagen ist erforderlich. Bei Nachweis von potenziellen Kontaminanten muss stets die Zellzahl zur Interpretation herangezogen werden.

Weitere Verfahren in der Synoviaanalyse

Andere neuartige synoviale Marker, wie der Alpha-Defensin-Test, zeigen vielversprechende Ergebnisse, jedoch sind die Fallzahlen in der aktuellen Literatur niedrig. Grundsätzlich muss zwischen einem kommerziell angebotenen Schnelltest (Minuten, qualitativ) und einem über verschiedene Labore angebotenen ELISA-Test (Tage, quantitativ) unterschieden werden. Die meisten Veröffentlichungen beziehen sich dabei auf den quantitativen ELISA-Test. Ein Problem stellen die selektiven Patientenkollektive dar, in vielen Studien wurden Patienten mit rheumatoider Arthritis oder abriebbedingter Metallose ausgeschlossen [14–16]. Kasperek et al. errechneten für den Alpha-Defensin-Test eine Sensitivität von 67 % bei einer Spezifität von 93 % [38]. Renz et al. errechneten eine Sensitivität von 84 % unter Verwendung der MSIS-Kriterien, von 67 % unter Verwendung der IDSA-Kriterien und 54 % unter Verwendung der PRO-IMPLANT/EBJIS-Kriterien [68]. Diese hochaktuellen Studien zeigten die noch bestehenden Probleme dieses neuartigen Biomarkertests. Konsens der Expertengruppe ist daher, dass die Alpha-Defensin-Bestimmung zum aktuellen Zeitpunkt nicht flächendeckend empfohlen werden kann.

Der Leukozytenesterasetest detektiert Leukozyten durch das in Leukozyten enthaltenen Enzym Leukozytenesterase. Durch eine chemische Reaktion kommt

es am Teststreifen zu einem Farbumschlag, hierdurch wird semiquantitativ ein indirekter Leukozytennachweis im Punktat geführt. In einer Metaanalyse wird eine gepoolte Sensitivität von 81 % bei einer Spezifität von 97 % angegeben [85]. Aufgrund der problemlosen Verfügbarkeit und des extrem niedrigen Preises ist dieser Test als Konsens für eine Second-Line-Diagnostik unter bestimmten Umständen anwendbar. Insbesondere ist der Test aufgrund der hohen Spezifität bei positivem Resultat wegweisend. Wichtig ist hier die Limitation der fehlenden Verwertbarkeit bei Blutbeimengung des Punktats sowie die falsch positiven Resultate bei Nichteinhalten des Zeitfensters zur Ablesung des Resultates zu vermerken.

Fazit neue Biomarker Der flächendeckende Einsatz der Alpha-Defensin-Bestimmung kann bisher nicht empfohlen werden. Der Leukozytenesterasetest ist als Second-Line-Diagnostik verwendbar falls a) keine elektive Diagnostik erfolgt ist (z. B. aseptischer Wechsel mit intraoperativen Infektverdacht) oder b) trotz Algorithmus ein unklarer Befund vorliegt. Ein positiver Leukozytenesterasetest kann individuell als hinweisend in Betracht gezogen werden, schließt jedoch eine periprotetische Infektion weder mit ausreichender Sicherheit aus, noch bestätigt er diese.

Biopsie von periprotetischem Gewebe zur mikrobiologischen und histologischen Aufarbeitung

Ein weiterer Schritt bei persistierendem Infektverdacht (z. B. beim Ausschluss anderer Pathologien, widersprüchlichen Ergebnissen in der Synoviaaspiration), welcher jedoch deutlich invasiver (und somit komplikationsreicher und kostenintensiver) ist, stellt die Synovialisbiopsie dar. Durch Entnahme von Biopsaten kann eine wie von Malhotra and Morgan in ihrem Kollektiv vorgeschlagene Kombination aus mikrobiologischer Aufarbeitung und histopathologischer Untersuchung durchgeführt werden. Die Autoren berichten von einer Sensitivität von 80 % bei einer Spezifität von 100 %

durch eine synoviale Biopsie im Vergleich zu deutlich niedrigeren Werten bei der Synoviaaspiration. (44%/91%). Fink et al. zeigten an mikrobiologischen Biopsien deren Überlegenheit im Vergleich zur Kultur aus der Synovialflüssigkeit. In Ihrem Kollektiv erreichten sie Sensitivitäten von 100 % (K-TEP) und 87 % (H-TEP) bei einer Spezifität von 98 % [22, 23]. Pohlig et al. zeigten, wie die Sensitivität und Spezifität durch Kombination einer arthroskopisch gewonnen Biopsie mit mikrobiologischer und histopathologischer Untersuchung gesteigert werden können. Durch diese Kombination konnte die höchste Testgüte erreicht werden [64]. Als etabliertes Verfahren zur histopathologischen Einteilung ist die Morawietz-und-Krenn-Klassifikation zu nennen: hierbei werden die Granulozyten pro Gesichtsfeld in der periprotetischen Membran gezählt [40]. Die in den USA zum Teil etablierte Schnellschnittdiagnostik spielt in Deutschland eine eher untergeordnete Rolle. Im Gegensatz zur mikrobiologischen Biopsie spielt der Entnahmeort bei histopathologischen Proben eine außerordentlich wichtige Rolle. Ziel ist es, dass Teile der sogenannten SLIM („synovia-like interface membrane“) oder Neosynovialis prothesennah gewonnen werden [40]. Technisch gesehen erfolgt die Biopsie am Kniegelenk durch die Standardportale der Kniearthroskopie, am Hüftgelenk sind in leichter Hüftflexion ein hohes und ein tiefes anterolaterales Portal geeignet, wie sie üblicherweise zur Adressierung des peripheren Gelenkkompartiments verwendet werden. Es werden 6 Proben des periprotetischen Gewebes entnommen und davon 5 zur mikrobiologischen und eine zur histologischen Untersuchung eingeschickt [2, 49]. Trotz der hervorragenden Testgüte bei synovialen Biopsien (■ Tab. 5) sollte die Indikation streng gestellt werden. Ein persistierender Infektverdacht bei positiver Risikoanamnese, Frühlockerung oder persistierenden unklaren Infektparametern können dies rechtfertigen. Obwohl arthroskopische Operationen als kleine Eingriffe gelten, sind diese nicht risikolos. Potenzielle Risiken sind neben der Verletzung von neurovasculären Strukturen die postoperative

Tab. 5 Darstellung von Sensitivität, Spezifität, positiver/negativer Likelihood-Ratio (LR) sowie positiven und negativen prädiktiven Wert für die histopathologische Untersuchung

Jahr	Autor	Untersuchung	LoE	CoR	(n = x)	Sensitivität	Spezifität	Positive LR	Negative LR	Positiv prädiktiver Wert	Negativ prädiktiver Wert
2002	Banit et al. [3]	–	I	I	–	–	–	–	–	–	–
		Schnellschnitt (Hüfte)	–	–	63	0,45 (0,16–0,75)	0,92 (0,85–1,0)	5,91 (1,07–166,5)	0,59 (0,25–0,99)	0,56 (0,23–0,88)	0,89 (0,81–0,97)
		Schnellschnitt (Knie)	–	–	55	1	0,96 (0,9–1,0)	23,00 (9,76–64,7)	0	0,82 (0,59–1,0)	1
2007	Francés Borrego et al. [25]	–	I	I	–	–	–	–	–	–	–
		Schnellschnitt (Hüfte)	–	–	83	0,5 (0,15–0,85)	1	–	0,5 (0,15–0,85)	1	0,95 (0,9–1,0)
		Schnellschnitt (Knie)	–	–	63	0,67 (0,48–0,86)	0,9 (0,8–0,99)	6,5 (2,42–116,4)	0,37 (0,15–0,65)	0,8 (0,62–0,98)	0,81 (0,7–0,93)
2008	Schinsky et al. [73]	–	I	I	201	–	–	–	–	–	–
		Schnellschnitt (Hüfte)	–	–	–	0,73 (0,61–0,84)	0,94 (0,9–0,98)	11,8 (6,06–37,34)	0,29 (0,16–0,43)	0,82 (0,71–0,92)	0,9 (0,85–0,95)
2008	Fink et al. [23]	–	I	I	145	–	–	–	–	–	–
		Fixation	–	–	–	1	0,98 (0,95–1,0)	52,5 (22,13–140,88)	X	0,95 (0,89–1,0)	1
2007	Della Valle et al. [17]	–	I	I	94	–	–	–	–	–	–
		Schnellschnitt (Knie)	–	–	–	0,88 (0,78–0,98)	0,96 (0,91–1,0)	23,27 (8,74–72,1)	0,13 (0,02–0,24)	0,95 (0,88–1,0)	0,91 (0,84–0,99)
2013	Fink et al. [22]	–	I	I	100	–	–	–	–	–	–
		Fixation (Knie)	–	–	–	0,62 (0,48–0,76)	1	–	0,38 (0,24–0,52)	1	0,76 (0,67–0,86)

LoE Level of Evidence (EAST), CoR Class of Recommendation (EAST)

Infektion sowie die Beschädigung von Prothesenkomponenten durch die Arthroskopieinstrumente. Zudem ist das Risiko eines „Sampling-Errors“ durch Nichterreichen des repräsentativen Gewebes und konsekutiven falsch negativen Ergebnissen zu berücksichtigen. Wie auch die Synoviaaspiration stellt die Indikation zur arthroskopischen Biopsie eine Risiko-Nutzen-Abwägung dar, in der ein maximaler diagnostischer Gewinn bei minimalem Patientenrisiko erzeugt werden soll.

Fazit Biopsie Bei Diskrepanz zwischen Infektverdacht und unklaren Punktionsergebnissen sollte nach Ausschluss anderer Pathologien periprothetisches Gewebe gewonnen werden. Durch Kombination von mikrobiologischer bzw. histopathologischer Untersuchung der Biopsien kann die höchste diagnostische Güte erreicht werden – vorausgesetzt die Proben sind repräsentativ.

Die präoperativ vorliegenden Resultate müssen stets mit den im Rahmen der

Revisionsoperation entnommenen Proben korreliert und die Diagnose nach Vorliegen dieser erneut kritisch analysiert werden. Die intraoperativ entnommenen Biopsien sind oft aussagekräftiger, da das repräsentative Gewebe (z. B. Interface zwischen Prothese und Knochen) erreicht wird. Zudem kann die explantierte Prothese zur Sonikation geschickt werden, welche sich vor allem bei Low-Grade-Infektionen als sensitiver als Gewebeuntersuchungen erwies. Eine negative präoperative Diagnostik verringert die Wahrscheinlichkeit einer Infektion beträchtlich, schließt sie jedoch nicht gänzlich aus. Analog muss ein positiver präoperativer Test (z. B. mikrobiologischer Nachweis eines typischen Kontaminanten oder eine leicht erhöhte Zellzahl) immer mit der intraoperativen Diagnostik korreliert werden, um eine Überdiagnose zu vermeiden.

Fazit für die Praxis

- Der Ausschluss einer periprothetischen Infektion ist von enormer Bedeutung vor einer Revisionsoperation und entscheidet in vielen Fällen über den Erfolg und die Invasivität der Operation.
- Die Diagnose „periprothetische Infektion“ erfordert eine substanzielle Veränderung der therapeutischen Strategie.
- Der durch die Arbeitsgruppe entwickelte Algorithmus fasst Positionen aus der aktuellen Literatur und spezielle Expertenmeinungen zusammen.
- Da die Weiterentwicklung der Diagnostik ein dynamischer Prozess ist, erfolgt die jährlich Reevaluation. Dies ermöglicht einen transparenten diagnostischen Ansatz im Sinne einer Standard-Operation-Procedure.
- Hierdurch wird unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers eine hohe Prozessqualität erreicht.

Abkürzungen	
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AMP	Antimikrobielle Peptide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CoR	Class of Recommendation
CRP	C-reaktives Protein
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ISO	International Organization for Standardisation
ITU	International Telecommunication Union
K-TEP	Knietotalendoprothese
LoE	Level of Evidence
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPI	Periprothetische Infektion
ROC	„Receiver-operating characteristics“
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SLIM	„Synovia-like interface membrane“
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment

Korrespondenzadresse

PD. Dr. H. Mühlhofer

Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland
heinrich.muehlhofer@tum.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Zahar: Fa. Zimmer Biomet – Referent auf Honorarbasis, Fa. Waldemar Link & Co KG – Referent auf Honorarbasis, Fa. Heraeus Medical – Referent auf Honorarbasis. C. Perka: keine in Bezug auf diese Arbeit (Consultant für Zimmer/Smith&Nephew, Link und DePuy/Synthes). L. Frommelt: Fa. Zimmer, Referent auf Honorarbasis. H. Mühlhofer, N. Renz, M. Lüdemann, M. Rudert, R. Hube, R. Ascherl und R. von Eisenhart-Rothe geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Es wurden keine Studien an Tier oder Mensch durchgeführt.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, Kerry RM, Hamer AJ, Norman P, Stockley I (2006) Accuracy of Joint Aspiration for the Preoperative Diagnosis of Infection in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplast* 21:221–226
- Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ et al (1998) Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol* 36:2932–2939
- Banit DM, Kaufer H, Hartford JM (2002) Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 401:230–238
- Barrack RL, Harris WH (1993) The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 75:66–76
- Barrack RL, Jennings RW, Wolfe MW, Bertot AJ (1997) The Coventry Award. The value of preoperative aspiration before total knee revision. *Clin Orthop Relat Res* 345:8–16
- Barbari E, Mabry T, Tsaras G et al (2010) Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am* 92:2102–2109. <https://doi.org/10.2106/JBJS.I.01199>
- Barbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS et al (1998) Risk factors for

prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 27:1247–1254

- Barbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD et al (2012) The mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol* 33:774–781
- Bogut A, Niedźwiadek J, Koziol-Montewka M et al (2014) Sonication as a diagnostic approach used to investigate the infectious etiology of prosthetic hip joint loosening. *Pol J Microbiol* 63:299–306
- Bongartz T, Halligan CS, Osmon DR, Reinalda MS, Bamlet WR, Crowson CS et al (2008) Incidence and risk factors of prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 59:1713–1720
- Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götz C (2007) Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 89:94–99
- Breitenseher MJ, Mayerhöfer M, Gottsauner-Wolf F, Krestan C, Toma CD, Imhof H (2002) Diagnostic imaging in hip prostheses. *Radiologe* Jun:474–479
- Coelho-Prabhu N, Oxentenko AS, Osmon DR, Baron TH, Hanssen AD, Wilson WR et al (2013) Increased risk of prosthetic joint infection associated with esophago-gastro-duodenoscopy with biopsy. *Sort* 84:82–86
- Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A et al (2010) Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 468:2017–2023. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1298-4>
- Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P et al (2014) Combined measurement of synovial fluid-defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 96:1439–1445. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01316>
- Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P et al (2014) Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop Relat Res* 472:3254–3262. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3543-8>
- Della Valle CJ, Sporer SM, Jacobs JJ, Berger RA, Rosenberg AG, Paprosky WG (2007) Preoperative testing for sepsis before revision total knee arthroplasty. *J Arthroplast* 22:90–93
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637
- Dinneen A, Guyot A, Clements J (2013) Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 95:554–557
- Dowsey MM, Choong PFM (2008) Obese diabetic patients are at substantial risk for deep infection after primary TKA. *Clin Orthop Relat Res* 467:1577–1581
- Dowsey MM, Choong PFM (2008) Obesity is a major risk factor for prosthetic infection after primary hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 466:153–158
- Fink B, Gebhard A, Fuerst M et al (2013) High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 471:956–964. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2474-5>
- Fink B, Makowiak C, Fuerst M et al (2008) The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late periprosthetic infection of total knee replacements.

- J Bone Joint Surg Br 90:874–878. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.90B7.20417>
24. Fink B, Makowiak C, Fuerst M, Berger I, Schäfer P, Frommelt L (2008) The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements. *J Bone Joint Surg Br* 90:874–878
 25. Francés Borrego A, Martínez FM, Cebrian Parra JL, Grañeda DS, Crespo RG, López-Durán Stern L (2006) Diagnosis of infection in hip and knee revision surgery: intraoperative frozen section analysis. *Int Orthop SICO* 31:33–37
 26. Ghanem E, Parvizi J, Burnett RSJ, Sharkey PF, Keshavarzi N, Aggarwal A et al (2008) Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 90:1637–1643
 27. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu Metal (2007) Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 89:1409–1416
 28. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al (2011) GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 64:383–394. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
 29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64:395–400. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.012>
 30. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 64:1283–1293. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>
 31. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *J Clin Epidemiol* 64:1303–1310. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>
 32. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al (2011) GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol* 64:1277–1282. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>
 33. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al (2011) GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64:1311–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>
 34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al (2011) GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 64:407–415. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>
 35. Huotari K, Lyytikäinen O, Seitsalo S (2007) Patient outcomes after simultaneous bilateral total hip and knee joint replacements. *J Hosp Infect* 65:219–225
 36. Jämsen E (2009) Risk factors for infection after knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 91:38
 37. Kamme C, Lindberg L (1981) Aerobic and anaerobic bacteria in deep infections after total hip arthroplasty: differential diagnosis between infectious and non-infectious loosening. *Clin Orthop Relat Res* 154:201–207
 38. Kasperek MF, Kasperek M, Boettner F, Faschingbauer M, Hahne J, Dominkus M et al (2016) Intraoperative Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection Using a Novel Alpha-Defensin Lateral Flow Assay. *J Arthroplasty*. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2016.05.033>
 39. Khalil PN, Kleespies A, Angele MK et al (2010) The formal requirements of algorithms and their implications in clinical medicine and quality management. *Langenbecks Arch Surg* 396:31–40. <https://doi.org/10.1007/s00423-010-0713-3>
 40. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H et al (2013) Revised consensus classification. *Z Rheumatol* 72:383–392. <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1099-0>
 41. Kurtz S (2007) Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 89:780. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F00222>
 42. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J (2009) Prosthetic joint infection risk after TKA in the medicare population. *Clin Orthop Relat Res* 468:52–56
 43. Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC (1996) 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* 78:749–754
 44. Llewelyn M, Cohen J, International Sepsis Forum (2001) Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):10–32
 45. Lübbecke A, Stern R, Garavaglia G, Zurcher L, Hoffmeyer P (2007) Differences in outcomes of obese women and men undergoing primary total hip arthroplasty. *Arthritis Rheum* 57:327–334
 46. Luessenhop CP, Higgins LD, Brause BD, Ranawat CS (1996) Multiple prosthetic infections after total joint arthroplasty. Risk factor analysis. *J Arthroplasty* 11:862–868
 47. Malhotra R, Morgan D (2004) Role of core biopsy in diagnosing infection before revision hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. <https://doi.org/10.1016/S0883-5403>
 48. Malinzak RA, Ritter MA, Berend ME, Meding JB, Ollberding EM, Davis KE (2009) Morbidly obese, diabetic, younger, and unilateral joint arthroplasty patients have elevated total joint arthroplasty infection rates. *J Arthroplast* 24:84–88
 49. Marin M, Garcia-Lechuz JM, Alonso P et al (2012) Role of universal 16S rRNA gene PCR and sequencing in diagnosis of prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol* 50:583–589. <https://doi.org/10.1128/JCM.00170-11>
 50. McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ et al (2015) Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. *Bone Joint J* 97-B:939–944. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.97B7.35500>
 51. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J et al (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6:e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
 52. Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J (2011) Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol* 5:412–418
 53. Mulcahy DM, Fenelon GC, McInerney DP (1996) Aspiration arthrography of the hip joint. Its uses and limitations in revision hip surgery. *J Arthroplast* 11:64–68
 54. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ et al (2001) Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 32:647–649
 55. Murray RP, Bourne MH, Fitzgerald RH (1991) Metachronous infections in patients who have had more than one total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 73:1469–1474
 56. Namba RS, Inacio M, Paxton EW (2012) Risk factors associated with surgical site infection in 30,491 primary total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 94:1330–1338
 57. Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW (2013) Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 95:775–778
 58. Osmon DR, Barbari EF, Berendt AR et al (2013) Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:e1–e25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>
 59. Oussedik S, Gould K, Stockley I (2012) Defining peri-prosthetic infection. *J Bone Joint Surg Br*. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B11>
 60. Parvizi J, Della Valle CJ (2010) AAOS clinical practice guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 18:771–772
 61. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF (2013) Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 95-B:1450–1452
 62. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PFM, Buisson KL (2011) Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect* 79:129–133
 63. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M (2001) Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 392:15–23
 64. Pohligh F, Mühlhofer HML, Lenze U et al (2017) Diagnostic accuracy of arthroscopic biopsy in periprosthetic infections of the hip. *Eur J Med Res* 22:1–7. <https://doi.org/10.1186/s40001-017-0246-0>
 65. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Sorli L, Martínez S, Horcajada JP et al (2013) Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clin Orthop Relat Res* 471:3672–3678
 66. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J (2008) Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 466:1710–1715
 67. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N (2019) Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect* 25:845–850. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.10.010>
 68. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A (2018) Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 100:742–750. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.01005>
 69. Sackman H (1974) Delphi Assessment: expert opinion, forecasting and group process. S1–130
 70. Saleh KJ, Clark CR, Sharkey PF et al (2003) Modes of failure and preoperative evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 85-A(Suppl 1):S21–S25
 71. Savarino L, Baldini N, Tarabusi C, Pellacani A, Giunti A (2004) Diagnosis of infection after total hip replacement. *J Biomed Mater Res* 70:139–145
 72. Schäfer P, Fink B, Sandow D et al (2008) Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 47:1403–1409. <https://doi.org/10.1086/592973>
 73. Schinsky MF (2008) Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 90:1869. <https://doi.org/10.2106/JBJS.G.01255>
 74. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315:762–774. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

75. Småbrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O (2004) Operating time and survival of primary total hip replacements: an analysis of 31,745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987–2001. *Acta Orthop Scand* 75:524–532
76. Society TWCBTMI (2011) New Definition for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplast* 26:1136–1138. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.09.026>
77. Sousa R, Muñoz-Mahamud E, Quayle J, Dias da Costa L, Casals C, Scott P et al (2014) Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? *Clin Infect Dis* 59:41–47
78. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP (1999) 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* 81:672–683
79. Teller RE, Christie MJ, Martin W, Nance EP, Haas DW (2009) Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection. *Clin Orthop Relat Res* 373:241–247
80. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ et al (2007) Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 357:654–663. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061588>
81. 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. *J Arthroplasty* 25(3):1216–1222.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.08.011>
82. Uçkay I, Lübecke A, Emonet S, Tovmirzaeva L, Stern R, Ferry T et al (2009) Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect* 59:337–345
83. Virolainen P, Lähdenmäki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O (2002) The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg* 91:178–181
84. Williams JL, Norman P, Stockley I (2004) The value of hip aspiration versus tissue biopsy in diagnosing infection before exchange hip arthroplasty surgery. *J Arthroplasty*. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2003.11.011>
85. Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK et al (2016) The alpha-defensin immunoassay and leukocyte esterase colorimetric strip test for the diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am* 98:992–1000. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01142>
86. Yee DKH, Chiu KY, Yan CH, Ng FY (2013) Review article: joint aspiration for diagnosis of periprosthetic infection. *J Orthop Surg* 21:236–240
87. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645–1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>
88. Zmistowski B, Restrepo C, Huang R, Hozack WJ, Parvizi J (2012) Periprosthetic joint infection diagnosis. *J Arthroplast* 27:1589–1593
89. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB et al (2013) Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am* 95:2177–2184. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.00789>