

I.J. Banke¹ · N. Stade¹ · P.M. Proding¹ · H.M. Mühlhofer¹ · P. Thomas² · B. Thomas² · B. Summer² · M. van Griensven³ · R. von Eisenhart-Rothe¹ · H. Gollwitzer^{1,4}¹ Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar der TU München, München, Deutschland² Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der LMU München, München, Deutschland³ Experimentelle Unfallchirurgie, Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Klinikum rechts der Isar der TU München, München, Deutschland⁴ ATOS Klinik München, München, Deutschland

Synoviale Biomarker für die Differenzialdiagnostik der schmerzhaften Endoprothese

Bei der akuten (hämatogenen) Endoprotheseninfektion (PPI) mit in der Regel eindeutiger Klinik und oft systemischem fulminanten Verlauf ergibt die Punktion der Gelenkflüssigkeit meist einen makroskopisch eindeutigen putriden Aspekt mit massenhafter Erhöhung der neutrophilen Granulozyten, mikrobiologischem Keimnachweis nach 24- bis 48-stündiger Bebrütung und positiver Gram-Färbung. Die Entscheidungsfindung mit der Folge umgehender arthroskopischer oder offener chirurgischer Revision als orthopädischem Notfall Eingriff gilt in der Regel als relativ sicher aufgrund der hohen diagnostischen Genauigkeit der Kombination von Klinik sowie laborchemischen und zytologischen Parametern [29].

Differenzialdiagnostische Lücke des PPI

Im Gegensatz dazu reicht bei dem klinisch wesentlich häufigeren chronischen „low-grade“-PPI mit typischerweise unspezifischen Beschwerden und schleichendem Verlauf aufgrund ausbleibender systemischer Entzündungsreaktion sowie radiologisch oft fraglicher Implantatlockerung die aktuelle Standarddiagnostik, auch unter Zuhilfenahme erweiterter diagnostischer Maßnahmen wie einer verlängerten Bebrütungsdauer der mikrobiologischen Proben von 10–14 Tagen, oft nicht aus [26, 27, 29]. Nach (bildge-

bendem) Ausschluss extrinsischer Ursachen (z. B. Fehlimplantation, Materialversagen mit Inlaydislokation, Implantatbruch oder Versagen der Kopplung, periprothetische (Insuffizienz-)Fraktur, heterotope Ossifikationen, weichteiliges Impingement, muskulotendinöse Insuffizienz) [9, 20] sind hier differenzialdiagnostisch die aseptische von der septischen sowie der implantatallergie- oder arthrobotisch bedingten Beschwerdebildhaftigkeit und/oder Lockerung sicher voneinander abzugrenzen [1, 17]. Trotz überlappenden oder sogar gänzlich ähnelnden klinischen Aspekts resultiert eine grundsätzlich unterschiedliche therapeutische Konsequenz [7, 17, 25].

Eine falsche Diagnosestellung kann a) in ein erneutes septisches Implantatversagen bei fälschlicherweise aseptischem einzeitigen Implantatwechsel, b) in unnötige mehrzeitige aseptische Revisions Eingriffe bei fälschlicherweise septischem Operationsmanagement, c) in persistierende Beschwerden nach fälschlicherweise unbeschichtetem Implantatwechsel bei unerkannter Implantatallergie oder d) in gänzlich unnötige Implantatwechsel bei Arthrose münden [1, 7]. Allen Fehlentscheidungen gemeinsam sind die Gefährdung des Patientenwohls und schließlich die hohe volkswirtschaftliche Belastung. Zum aktuellen Kenntnisstand beruhen solche falschen Diagnosestellungen und Therapieentscheidungen, neben mangelnder systematischer Analyse, maßgeblich auf der gegenwärtig unzureichenden diagnostischen Genauigkeit (ungenügend hohe Sensitivität und Spezifität) der konventionellen Goldstandarddiagnostik. Diese setzt sich aktuell aus bildgebenden (Röntgen, CT, MRT, Szintigraphie, PET-CT), laborchemischen (Gelenkpunktat und Blutserum), allergologischen (Epikutantest), mikrobiologischen, zytologischen und histopathologischen Verfahren (Synovialitis-Score nach Morawietz und Krenn) zusammen. Ferner sind diese umfassenden differenzialdiagnostischen Verfahren in ihrer Summe oft nur mit erheblichem zeitlichen, personellen und finanziellen Aufwand an Zentren zu realisieren. Zudem ist meist mit deutlich verzögerter Diagnosestellung, zum Teil bis zu zwei Wochen postoperativ, zu rechnen, was zu einer verspäteten definitiven Therapieeinleitung führt [25].

Auch die negative Beeinflussung der diagnostischen Genauigkeit durch oft unvermeidbare Variablen wie der Blutkontamination synovialer Proben, Antibiotikagabe, Immunsuppression, chronisch entzündlichen Erkrankungen oder der patientenspezifischen Hautkeimflora ist nach wie vor ungelöst [8, 26–28]. Nach einem Ausweg aus diesem klinischen Dilemma wird händierend gesucht [28, 29]. Gerade das Beispiel des häufigen chronischen „low-grade“-PPI verdeutlicht den großen diagnostischen Vorteil der ambulant und mit geringem Aufwand durchführbaren Punktion der Gelenkflüssigkeit (Synovia) als einmalige lokale diagnostische Maßnahme. Die in der Gelenk-

flüssigkeit (und Gelenkschleimhaut) enthaltenen Biomarker gelten aufgrund ihrer zum Teil extrem hohen diagnostischen Genauigkeit (bis zu 100 % in aktuellen Studien) als derzeit vielversprechendste (differenzial-)diagnostische Hoffnungsträger sowohl des chronischen „low-grade“- als auch des akuten PPI [1, 13, 19, 27]. Eine prä- oder intraoperativ sichere Diagnosestellung mittels innovativen Schnelltests zur frühestmöglichen richtigen Therapieeinleitung ist das gemeinsame Ziel gegenwärtiger (prä-)klinischer Forschung.

Synoviale Biomarker zur Differenzialdiagnose

„Low-grade“-PPI

Über 100 verschiedene Biomarker sind in Studien der letzten zehn Jahre mit der Diagnose PPI in Zusammenhang gebracht worden. Dem Großteil dieser Erstdiagnosen (meist Einzelnachweise) mangelt es jedoch zum heutigen Kenntnisstand an adäquater Studienqualität bei meist kleiner Gruppengröße und oft lückenhafter Goldstandarddiagnostik. Die überwiegende Mehrheit der zum Teil vielversprechenden Biomarker wurde in diesem Kontext nicht weiter verfolgt. Jüngere Studien mit höherer Qualität konnten in den letzten Jahren verschiedentlich eine signifikante Erhöhung der synovialen Biomarker IL-1, IL-6, IL-8, IL-17, G-CSF (Granulozyten-koloniestimulierender Faktor), TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α), VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) und Interferon- γ mit guter Sensitivität und Spezifität bei PPI nachweisen [10, 18, 31]. Diese Biomarker der „2. diagnostischen Generation“ scheinen jedoch, gemäß aktueller Studienlage über die letzten zwei Jahre, unter anderem aufgrund ihrer zum Teil unspezifischen Hochregulation bei Infektionen allgemein als potenzielle klinische Infektdiagnostika von innovativen spezifischeren Biomarkern der „3. diagnostischen Generation“ mit (nahezu) 100%iger diagnostischer Genauigkeit bei PPI abgelöst zu werden [6]. Zu diesen synovialen Biomarkern der „3. diagnostischen Generation“, die derzeit im (prä-)klinischen Hauptfokus stehen, sind CRP, IL-6, Leukozytenesterase und die antimikrobiel-

len Peptide (AMPs) Alpha-Defensin, humanes β -Defensin-2 (HBD-2), HBD-3 und Cathelicidin LL-37 zu zählen [6, 8]. Im Folgenden sollen diese derzeit hoffnungsvollsten Biomarker, die sich kurz vor dem klinischen Einsatz befinden oder sogar schon in Form klinischer Schnelltests kommerziell erhältlich sind, beleuchtet werden.

» Die aktuell vielversprechendsten synovialen PPI-Biomarker sind AMPs

Die derzeit vielversprechendste Gruppe synovialer PPI-Biomarker kommt aus der Familie der antimikrobiellen Peptide (AMPs). Diese endogenen Antibiotika sind essenzieller Bestandteil der angeborenen Immunabwehr. Als „lokales chemisches Schild“ bieten sie einen hochwirksamen Schutz vor (Gelenk-)Infektionen [46]. Neben ihrer vordergründig direkten antimikrobiellen Wirkung gegen grampositive und gramnegative Bakterien besitzen sie auch antivirale und fungizide Eigenschaften. Aufgrund struktureller Unterschiede werden im Wesentlichen die zwei Peptidfamilien Defensine und Cathelicidine unterschieden.

Dem AMP **Alpha-Defensin** bestätigen zahlreiche Studien von Deirmengian et al. eine nahezu oder 100%ige diagnostische Genauigkeit als synovialer Biomarker des PPI [6, 13]. Es ist zudem der bisher einzige Biomarker, der in Form eines CE-zertifizierten kommerziell erhältlichen PPI-Schnelltests (initial entwickelt in Kombination mit synovialem CRP) Einzug in die Klinik gefunden hat. Unabhängige prospektive Multicenter-Studien zur Validierung an größeren Patientenkollektiven stehen jedoch aus. Neueste Studien zeigen, dass Alpha-Defensin dem ebenso kommerziell erhältlichen, deutlich günstigeren **Leukozytenesterase**-Teststreifen in hochwertigen Studien mit Goldstandarddiagnostik gemäß der „Musculoskeletal Infection Society“ (MSIS) deutlich überlegen ist [11]. Hervorzuheben ist, dass Alpha-Defensin auch bei blutkontaminierten Proben eine annähernd 100%ige diagnostische Genauigkeit zeigen kann. Der für die Harnwegsdiagnostik zur Leukozytenbestimmung entwickelte Leuko-

zytenesterase-Teststreifen, wenn eingesetzt als „off-label-use“ zur PPI-Diagnostik, ist hingegen in 17 % der Proben aufgrund Blutbeimengung nicht verwertbar bei einer Sensitivität von nur 69 % in den übrigen Proben [11]. Zusätzlich scheint die Genauigkeit von Alpha-Defensin im Gegensatz zu der Leukozytenesterase, dem CRP, der Zellzahl und mikrobiologischem Keimnachweis nicht durch alltägliche Einflussfaktoren wie Antibiotikagabe, Erregertyp, Immunsuppression, chronisch entzündliche Erkrankungen oder Hautkeimflora gefährdet zu sein [11–14].

Biomarker mit etwas niedrigerer diagnostischer Genauigkeit wie das **synoviale CRP** können in Kombination zu einer Eliminierung der Restungenauigkeit von Alpha-Defensin mit konsekutiv richtiger Diagnosestellung laut einer aktuellen Studie von Deirmengian et al. führen [12]. Das synoviale CRP alleine zeigt jedoch in neuesten Studien keinen diagnostischen Vorteil gegenüber dem systemischen oft unspezifischen CRP [35]. Tetreault et al. konnte bei 119 Patienten zudem zeigen, dass das synoviale CRP in bis zu 15 % der Fälle aufgrund zähflüssiger oder hämolytischer Synovialflüssigkeit nicht zu bewerten ist [35].

» Unter den proinflammatorischen Zytokinen ist IL-6 der am meisten favorisierte Biomarker

Auch von anderen AMPs als spezifische Biomarker wie **HBD-2**, **HBD-3** und **LL-37** ist eine hohe diagnostische Genauigkeit bei der Diagnose des PPI von bis zu 87,5 % bekannt [6, 18]. Insbesondere in Kombination mit proinflammatorischen Zytokinen ließ sich in einer eigenen Arbeit an 35 Patienten mit Staphylokokken-PPI eine exzellente diagnostische Genauigkeit erzielen (HBD-3 + IL-4: 97,2 %, LL-37 + IL-4: 91,6 %, LL-37 + IL-6: 89,5 %) [18]. Zudem konnte die bekanntermaßen höhere diagnostische Genauigkeit lokaler (synovialer) gegenüber systemischer Biomarkeranalysen auch für die Gruppe der AMPs, in Einklang mit ihrer lokalen Immunabwehrfunktion, bestätigt werden [18]. Diese positiven Ergebnisse lassen sich auch auf das periprothetische Gewebe mit 100%iger diagnostischer Ge-

naugkeit in der semiquantitativen Analyse übertragen (eigene bisher unveröffentlichte Daten) mit dem Ziel einer differenzierteren Gewebediagnostik des PPI.

Interleukine als Entzündungsmediatoren sind hinreichend bekannt im Rahmen von Infektionen. Unsere Arbeitsgruppe wie auch die von Deirmengian et al. konnte ausgewählten Interleukinen, wie z. B. IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 und IL-17, neben G-CSF, IFN- γ (Interferon- γ) und TNF- α ein signifikantes lokales proinflammatorisches Zytokinmuster bei PPI nachweisen [10, 18]. **IL-6** gilt hier als der am meisten favorisierte Biomarker bei sehr guter Studienlage. Randau et al. zeigte in einem größeren prospektiven Kollektiv (120 Patienten) die Überlegenheit von synovialem IL-6 gegenüber systemischem IL-6, synovialem CRP und Procalcitonin (PCT) sowie der Zellzahl (entsprechende diagnostische Genauigkeit bis zu 88 %, 83 %, 80 % und 73 %) [31]. Diese Beobachtungen werden auch von Deirmengian et al. und Jacovides et al. unterstützt [10, 21].

Eine aktuelle Studie von Deirmengian et al. mit 95 Patienten (66 aseptisch, 29 PPI gemäß MSIS) weist auf eine mit den MSIS-Kriterien vergleichbare diagnostische Genauigkeit (100 %ige Sensitivität und Spezifität) von fünf Biomarkern hin. Neben Alpha-Defensin 1–3 werden hier erstmalig die Biomarker (neutrophile) Elastase 2, bakterienpermeabilisierendes Protein, Neutrophilen-Gelatinase-assoziiertes Lipocalin und Lactoferrin als synoviale Diagnostika des PPI beschrieben [13].

Implantatallergie

Die Implantatallergie als Differenzialdiagnose bei der Abklärung beschwerden-behafteter Endoprothetik darf nicht vergessen werden. Auch Unverträglichkeitsreaktionen („adverse reactions“) können zu Schmerzen, rezidivierenden Ergüssen, Bewegungseinschränkung oder aseptischer Implantatlockerung führen. Zur Abgrenzung von toxischen Effekten oder „unspezifischen“ entzündlichen Immunreaktionen beschreibt der Begriff Allergie eine spezifische Überempfindlichkeit („hypersensitivity“) gegen eine gezielt immunologisch erkannte Substanz. Typisch ist die lymphozytär vermittelte Typ-IV-

Orthopäde DOI 10.1007/s00132-015-3188-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

I.J. Banke · N. Stade · P.M. Prodingler · H.M. Mühlhofer · P. Thomas · B. Thomas · B. Summer · M. van Griensven · R. von Eisenhart-Rothe · H. Gollwitzer

Synoviale Biomarker für die Differenzialdiagnostik der schmerzhaften Endoprothese

Zusammenfassung

Hintergrund. Der periprotetische Gelenkinfekt (PPI) gilt als große diagnostische und therapeutische Herausforderung. Er schmälert den Therapieerfolg, stellt eine enorme Belastung für die betroffenen Patienten dar und zieht häufig aufwendige operative Revisionen nach sich. Ein schrittweises aufwendiges diagnostisches Vorgehen ist hier bisher angezeigt, um zeit- und kostenintensive Irrläufe zu vermeiden. Die gegenwärtige (Gold-) Standarddiagnostik kommt jedoch insbesondere beim häufigen und klinisch relevanten chronischen „low-grade“-PPI an ihre Grenzen. **Einschätzung.** Synoviale Biomarker zur sicheren Differenzierung einer aseptischen von der (chronischen) septischen sowie der implantatallergischen Beschwerdeursache und der Arthrofibrose werden momentan zur Überwindung der diagnostischen Lücke favorisiert. Die ambulant durchführbare Synovialpunktion ist dabei der operativen Synovial-(is-)Biopsie bei früherem Diagnosezeit-

punkt, höherer Alltagspraktikabilität, geringerer Patientengefährdung und schließlich geringeren Kosten überlegen. Neben Parametern wie Interleukin-6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) und Leukozytenesterase in der Gelenkflüssigkeit gelten innovative synoviale Biomarker aus der Gruppe der antimikrobiellen Peptide und proinflammatorischen Zytokine aufgrund sehr guter bis exzellenter diagnostischer Genauigkeit als besonders vielversprechend.

Schlussfolgerung. Welches (differenzial-)diagnostische Set verschiedener Biomarker bei der innovativen „one-stop-shop“-Strategie der synovialen Infektdiagnostik künftig zu favorisieren ist, müssen unabhängige Multi-center-Validierungsstudien zeigen.

Schlüsselwörter

Biomarker · Gelenkflüssigkeit · Periprotetischer Infekt · Differenzialdiagnose · Infektiöse Arthritis

Synovial biomarkers for differential diagnosis of painful arthroplasty

Abstract

Background. The diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection (PJI) remain true clinical challenges. PJI diminishes therapeutic success, causes dissatisfaction for the patient and medical staff, and often requires extensive surgical revision(s). At the present time, an extensive multimodal algorithmic approach is used to avoid time- and cost-consuming diagnostic aberrations. However, especially in the case of the frequent and clinically most relevant “low-grade” PJI, the current diagnostic “gold standard” has reached its limits.

Evaluation. Synovial biomarkers are thought to close this diagnostic gap, hopefully enabling the safe differentiation among aseptic, (chronic) septic, implant allergy-related and the arthrofibrotic genesis of symptomatic arthroplasty. Therefore, joint aspiration for obtaining synovial fluid is preferred over surgi-

cal synovial tissue biopsy because of the faster results, greater practicability, greater patient safety, and lower costs. In addition to the parameters synovial IL-6, CRP, and leukocyte esterase, novel biomarkers such as antimicrobial peptides and other proinflammatory cytokines are currently highlighted because of their very high to excellent diagnostic accuracy.

Conclusion. Independent multicenter validation studies are required to show whether a set of different innovative synovial fluid biomarkers rather than a few single parameters is favorable for a safe “one-stop shop” differential diagnosis of PJI.

Keywords

Biological markers · Synovial fluid · Periprosthetic joint infection · Diagnosis, differential · Arthritis, infectious

Reaktion gegen Metalle, die an der Haut zu Ekzemen führt mit histologisch klassischer „Spongiose“, lymphohistiozytärem Infiltrat und eosinophilen Granulozyten. Das postulierte TH1-Zytokinmuster

ist hierbei IFN γ - und IL-2-betont. Fallberichte und Patientenserien weisen auf die Assoziation zwischen Metall- (speziell Nickel, Kobalt, Chrom) sowie Knochenzementkomponenten-Allergie und kompli-

kationsbehafteter Endoprothetik hin [41, 42]. Derzeit wird zur Allergiediagnostik der Epikutantest verwendet – an speziellen Zentren ergänzt durch den Lymphozytentransformationstest (LTT) [34, 43]. Mit der Information, wogegen der Patient sensibilisiert ist, und mit dem Ausschluss alternativer Beschwerdeursachen wird dann noch die periimplantäre Histologie verknüpft [40]. In der überarbeiteten Konsensusklassifikation nach Krenn et al. sind periimplantäre lymphozytäre Infiltrate als Hinweis auf Überempfindlichkeitsreaktion beschrieben [22, 37, 47]. Kandidatenzytokine wurden bisher speziell unter dem Aspekt „Fremdkörperreaktion“ auf Partikel (TNF α , IL-6, IFN- γ), Osteolyse (IL-6, Prostaglandine, RANK-RANKL-Interaktion), Autoimmunreaktion (IL-17) und Chemokin-Freisetzung (IL-8) untersucht. Unseres Wissens sind innerhalb des oft messbaren Zytokin-„Cocktails“ in der Synovialflüssigkeit oder bei den vielen oft parallel exprimierten Zytokingenen im Gewebe noch keine prädiktiven Konstellationen für bestimmte Gewebereaktionsmuster definiert. Zwei aktuelle Arbeiten geben jedoch erste Hinweise: A) Singh et al. berichten über eine erhöhte periimplantäre Expression von IL-1 β , IL-5, IL-10 und GM-CSF (Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor) bei Versagen von Me-Me-Hüftpaarung mit lymphozytär dominierter Entzündung [32]; b) Thomas et al. beschreiben bei Patienten mit Metallallergie und komplikationsbehafteter Knieendoprothetik unerwartet häufig eine fibrotische Typ-4-Gewebeantwort mit lymphozytären Infiltraten und erhöhter Expression von IFN- γ sowie TGF- β (transformierender Wachstumsfaktor Beta) [44].

» Der Epikutantest gilt als aktuelles Standarddiagnostikum der Implantatallergie.

Durch LTT-assay-Optimierung ist es uns gelungen, speziell für Nickel eine hohe Korrelation ($p=0,01$) mit der Epikutantest-Allergiedetektion zu erreichen [33]. Eine Epikutantestoptimierung durch unsere Arbeitsgruppe führte zu einer bis 60% sensitiveren, spezifischeren Aussagekraft [36] – wobei zugleich auf den feh-

lenden Nutzen einer „Metallplättchentestung“ hingewiesen wird [38].

Insgesamt ist zu sagen, dass der Epikutantest, im Einzelfall ergänzt durch den Lymphozytentransformationstest (LTT), aktuell am aussagekräftigsten ist hinsichtlich einer möglichen beschwerdeursächlichen Metall- sowie Knochenzementkomponenten-Allergie. Als lokale Maßnahme kann die periimplantäre Histologie zusätzliche wertvolle Informationen auf eine Überempfindlichkeitsreaktion direkt am Ort der Beschwerden liefern. Da die gegenwärtige Allergiediagnostik (Epikutantest, LTT) systemischen Einflüssen mehr oder weniger stark unterliegen kann, wird derzeit intensiv nach flankierenden spezifischen Biomarkern in der Gelenkflüssigkeit und im peripheren Blut zur Klärung der verschiedenen Reaktionsmuster (wie „Fibrosierung“, „Osteolyse“) bei Überempfindlichkeit geforscht. Mögliche Kandidaten sind hier IL-1 β , IL-5, IL-10, GM-CSF, IFN- γ sowie TGF- β . Darüber hinaus hinterfragt man die Mechanismen der intakten oder versagenden Toleranz [39].

Arthrofibrose

Die Arthrofibrose als eine der häufigeren Komplikationen in der (Knie-)Endoprothetik zeichnet sich durch eine schmerzhafte Gelenksteife aus [3]. Die typische Klinik lässt jedoch in der Regel keinen Schluss auf die therapierelevante Ätiologie zu [16]. Als Standarddiagnostikum der primären Arthrofibrose gilt gegenwärtig noch die invasive histopathologische Untersuchung zum Nachweis einer synovialen Fibrose. Des Weiteren findet sich eine synoviale Hyperplasie mit 5- bis 12-lagigen Zellschichten statt 1–3 Lagern [3, 23, 45]. Diese Hyperplasie ist Folge einer Fibroblastenproliferation, die mittels PCNA-(Proliferating-cell-nuclear-antigen-)Färbung nachgewiesen werden kann [3]. Die Fibroblasten haben häufig den Phänotyp des Myofibroblasten, wie anhand einer α -smooth-muscle-actin (α SMA-)Färbung erkannt werden kann [23, 45]. Die Intensität der α SMA-Färbung wird stärker mit zunehmendem Fibrosegrad [23]. Da α SMA neben Myofibroblasten auch in Gefäßwandzellen (glatte Muskelzellen) vorhanden ist, ist diese Färbung

als Diagnostikum nicht sehr geeignet, zumal die Arthrofibrose auch mit einer erhöhten Gefäßdichte einhergeht [3, 48]. Als Alternative bietet sich das β -Catenin an. Dieses Molekül findet sich neben Endothelzellen ausschließlich in Fibroblasten. Es wird bei Fibromatose und keloidähnlichen Prozessen vermehrt exprimiert. Tatsächlich findet sich eine sehr gute Vorhersagekraft für eine Arthrofibrose, wenn mehr als 20 β -Catenin-positive Fibroblasten pro High Power Field vorhanden sind [23]. Das β -Catenin findet sich dann perinukleär und die Zellen haben ein dendritisch verzweigtes Zytoplasma. Diese Proliferation könnte von TGF- β und PDGF (platelet-derived growth factor) induziert sein [2]. TGF- β stimuliert die Proliferation und Differenzierung von Fibroblasten, während PDGF ein Mitogen für mesenchymale Zellen ist. In der Synovia befinden sich neben der vermehrten Anzahl von Fibroblasten auch infiltrierte Immunzellen. Dies wurde bereits Anfang der Achtzigerjahre beobachtet [24]. Genauere Beobachtungen zeigten folliculäre lymphoplasmazelluläre Infiltrate [3]. Die immunologische Charakterisierung dieser Infiltrate zeigte MHC-II-(major histocompatibility complex-II-)positive antigenpräsentierende Zellen sowie T-Zellen [4, 5]. Diese T-Zellen befinden sich in der Subintima der Synovialis. Sie sind aktive T-Helferzellen, wie mittels CD4 (Differenzierungscluster 4) und CD25 nachgewiesen wurde [5]. Die T-Helferzellen verzeichnen außerdem eher einen Th1-Phänotyp. Diese T-Zellen können mittels CD28 mit den MHC-II-positiven antigenpräsentierenden Zellen interagieren, da diese den Rezeptor CD80 exprimieren [5].

» Neben zellulärer Pathologie gibt es eine dysregulierte Matrixsynthese

Neben der zellulären Pathologie findet sich auch eine dysregulierte Matrixsynthese. Bei der Arthrofibrose wird außer einer vermehrten Expression von Kollagen III („Narbenkollagen“) ein fibrilläres Netzwerk von Kollagen VI nachgewiesen [2, 48]. Kollagen VI kann als Signalmolekül fungieren und dabei zu der beobachteten vermehrten Proliferation der

Fibroblasten führen. Wie bereits angeführt kann TGF- β einen ähnlichen Effekt haben. Zur TGF- β -Familie gehören auch die Bone Morphogenetic Proteins (BMP). Das BMP-2 verzeichnet eine sechsmal höhere Konzentration in der synovialen Flüssigkeit bei Arthrofibrose nach totaler Knieendoprothese [30]. Jüngst wurde auch eine Rolle des Xylosyltransferase-1 bei der Arthrofibrose vermutet. Die Transkription war signifikant höher in lokalen Zellen im Knie von Patienten mit Arthrofibrose im Vergleich zu Kontrollpatienten. Wegen der Synovia-Blut-Schranke kann dieses Protein nicht im Serum detektiert werden, was es daher als lokalen Biomarker äußerst geeignet macht [15].

Zusammenfassend lässt sich für die Diagnostik der Arthrofibrose darstellen, dass eine Histologie im Moment noch die meiste Information liefert. Dabei sind jedoch noch keine spezifischen Biomarker bekannt. Ein Vorhandensein von mehr als 20 β -Catenin-positiven Zellen, Kollagen VI, aktiven Th1-Zellen und vermehrten Gefäßen ist ein starker Hinweis auf eine Arthrofibrose. Da die Histologie mit einer Gewebeprobeentnahme einhergeht, wäre ein spezifischer Marker in der synovialen Flüssigkeit wünschenswert. Gemäß aktueller Studienlage sind BMP-2 und Xylosyltransferase-1 hier die vielversprechendsten Kandidaten.

Fazit für die Praxis

- Die gegenwärtige Datenlage weist auf die künftig bedeutende Rolle synovialer Biomarker als Diagnostika des periprotetischen Gelenkinfekts (PPI) hin. Im klinischen Alltag tragen schon jetzt einige wenige Biomarker zur verbesserten Diagnostik bei. Allerdings ersetzen diese aufgrund fehlender Multicenter-Validierungsstudien noch nicht die Goldstandarddiagnostik. Ihr konkreter Nutzen besteht derzeit bei pathologischer Biomarkererhöhung im Überdenken des geplanten aseptischen klinischen Vorgehens.
- Der Einsatz synovialer Biomarker zur Differenzialdiagnostik der symptomatischen Endoprothetik hat aufgrund mangelnder interdisziplinärer Datenlage noch keine direkte kli-

nische Relevanz. Jedoch deuten bisherige Arbeiten auf ihr hohes Potenzial hin. Aus unserer Sicht vereinfacht und verbessert ein diagnostisches Set ausgewählter Biomarker mit spezifischem synovialen Expressionsprofil die Diagnostik wesentlich. Ziel muss die frühzeitige und richtige Therapieeinleitung durch Aufdecken der Ätiologie und des infizierenden Bakterienstamms sein.

Korrespondenzadresse



Dr. med. I.J. Banke
Klinik und Poliklinik
für Orthopädie und
Sportorthopädie,
Klinikum rechts der Isar der TU
München, Ismaninger Str. 22,
81675 München
ingo.banke@mri.tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I.J. Banke, N. Stade, P.M. Proding, H. M. Mühlhofer, P. Thomas, B. Thomas, B. Summer, M. van Griensven, R. von Eisenhart-Rothe und H. Gollwitzer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Banke IJ, von Eisenhart-Rothe R, Gollwitzer H (2014) Innovationen in der synovialen Diagnostik bei schmerzhafter Knieendoprothese. *Management Krankenhaus Kompakt Ortho Trauma* 4:12–13
2. Bosch U (2002) [Arthrofibrosis]. *Orthopäde* 31:785–790
3. Bosch U, Zeichen J, Lobenhoffer P et al (1999) Arthrofibrose – Ein chronischer inflammatorischer Prozess? *Arthroskopie* 12:117–120
4. Bosch U, Zeichen J, Lobenhoffer P et al (1999) Ätiologie der Arthrofibrose. *Arthroskopie* 12:215–221
5. Bosch U, Zeichen J, Skutek M et al (2001) Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9:282–289
6. Chen A, Fei J, Deirmengian C (2014) Diagnosis of periprosthetic infection: novel developments. *J Knee Surg* 27:259–265
7. Chen AF, Heller S, Parvizi J (2014) Prosthetic joint infections. *Surg Clin North Am* 94:1265–1281
8. Cipriano CA, Brown NM, Michael AM et al (2012) Serum and synovial fluid analysis for diagnosing chronic periprosthetic infection in patients with inflammatory arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 94:594–600
9. Classen T, Zaps D, Landgraaber S et al (2013) Assessment and management of chronic pain in patients with stable total hip arthroplasty. *Int Orthop* 37:1–7

10. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A et al (2010) Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 468:2017–2023
11. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P et al (2015) The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection outperforms the leukocyte esterase test strip. *Clin Orthop Relat Res* 473:198–203
12. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P et al (2014) Combined measurement of synovial fluid alpha-Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 96:1439–1445
13. 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
14. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P et al (2015) The alpha-defensin test for periprosthetic joint infection responds to a wide spectrum of organisms. *Clin Orthop Relat Res* 473:2229–2235
15. Faust I, Traut P, Nolting F et al (2015) Human xylosyltransferases – mediators of arthrofibrosis? New pathomechanistic insights into arthrofibrotic remodeling after knee replacement therapy. *Sci Rep* 5:12537
16. Gollwitzer H, Burgkart R, Diehl P et al (2006) [Therapy of arthrofibrosis after total knee arthroplasty]. *Orthopäde* 35:143–152
17. Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L et al (2006) [Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations]. *Orthopäde* 35:904–916
18. Gollwitzer H, Dombrowski Y, Proding PM et al (2013) Antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines in periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am* 95:644–651
19. Hansen EN, Zmistowski B, Parvizi J (2012) Periprosthetic joint infection: what is on the horizon? *Int J Artif Organs* 35:935–950
20. Hofmann S, Seiflinger G, Djahani O et al (2011) The painful knee after TKA: a diagnostic algorithm for failure analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19:1442–1452
21. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B et al (2011) Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 26:99–103e101
22. Krenn V, Morawietz L, Perino G et al (2014) Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract* 210:779–786
23. Krenn V, Ruppert M, Knoss P et al (2013) [Synovialitis of the arthrofibrotic type: criteria of a new synovialitis type for the diagnosis of arthrofibrosis]. *Z Rheumatol* 72:270–278
24. Lindblad S, Klareskog L, Hedfors E et al (1983) Phenotypic characterization of synovial tissue cells in situ in different types of synovitis. *Arthritis Rheum* 26:1321–1332
25. Mühlhofer HM, Gollwitzer H, Lenze F et al (2015) [Periprosthetic infections of the hip joint: clinical approach]. *Orthopäde* 44:357–365
26. Nodzo SR, Bauer T, Pottinger PS et al (2015) Conventional diagnostic challenges in periprosthetic joint infection. *J Am Acad Orthop Surg* 23(Suppl):S18–S25
27. Parvizi J (2015) Periprosthetic joint infection: the last frontier. *Bone Joint J* 97-B:1157–1158
28. Parvizi J, Alijanipour P, Barberi EF et al (2015) Novel developments in the prevention, diagnosis, and treatment of periprosthetic joint infections. *J Am Acad Orthop Surg* 23(Suppl):S32–S43

29. Parvizi J, Heller S, Berend KR et al (2015) Periprosthetic joint infection: the algorithmic approach and emerging evidence. *Instr Course Lect* 64:51–60
30. Pfitzner T, Geissler S, Duda G et al (2012) Increased BMP expression in arthrofibrosis after TKA. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20:1803–1808
31. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD et al (2014) Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One* 9:e89045
32. Singh G, Nuechtern JV, Meyer H et al (2015) Particle characterisation and cytokine expression in failed small-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. *Bone Joint J* 97-B:917–923
33. Ständer S, Thomas P, Rueff F et al (2014) Comparative assessment of nickel sensitization based on medical history, patch test and lymphocyte transformation test. *Allergo J Int* 23:35–53
34. Summer B, Paul C, Mazoochian F et al (2010) Nickel (Ni) allergic patients with complications to Ni containing joint replacement show preferential IL-17 type reactivity to Ni. *Contact Dermatitis* 63:15–22
35. Tetreault MW, Wetters NG, Moric M et al (2014) Is synovial C-reactive protein a useful marker for periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 472:3997–4003
36. Thomas B, Kulichova D, Wolf R et al (2015) High frequency of contact allergy to implant and bone cement components, in particular gentamicin, in cemented arthroplasty with complications: usefulness of late patch test reading. *Contact Dermatitis (im Druck)*
37. Thomas P, Braathen LR, Dorig M et al (2009) Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy* 64:1157–1165
38. Thomas P, Geier J, Dickel H et al (2015) DKG-Stellungnahme zur Epikutantestung von Metalllegierungsplättchen bei Verdacht auf Metallimplantat-Unverträglichkeit. *Orthopäde*. doi:10.1007/s00132-015-3150-8
39. Thomas P, Iglhaut G, Wollenberg A et al (2013) Allergy or tolerance: reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients. *Biomed Res Int* 2013:539834
40. Thomas P, Roider G, Beraudi A et al (2015) Metal implant allergy and immuno-allergological compatibility aspects of ceramic materials. *Springer Medizin; Clinical management guide series, Berlin*
41. Thomas P, Schuh A, Ring J et al (2008) [Orthopedic surgical implants and allergies: joint statement by the implant allergy working group (AK 20) of the DGOOC (German association of orthopedics and orthopedic surgery), DKG (German contact dermatitis research group) and dgaki (German society for allergology and clinical immunology)]. *Orthopäde* 37:75–88
42. Thomas P, Summer B (2015) Diagnosis and management of patients with allergy to metal implants. *Expert Rev Clin Immunol* 11:501–509
43. Thomas P, Summer B, Krenn V et al (2013) [Allergy diagnostics in suspected metal implant intolerance]. *Orthopäde* 42:602–606
44. Thomas P, Von Der Helm C, Schopf C et al (2015) Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology, and peri-implant cytokine expression pattern. *Biomed Res Int* 2015:910156
45. Unterhauser FN, Bosch U, Zeichen J et al (2004) Alpha-smooth muscle actin containing contractile fibroblastic cells in human knee arthrofibrosis tissue. Winner of the AGA-DonJoy Award 2003. *Arch Orthop Trauma Surg* 124:585–591
46. Varoga D, Pufe T, Mentlein R et al (2005) Expression and regulation of antimicrobial peptides in articular joints. *Ann Anat* 187:499–508
47. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A et al (2005) Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 87:28–36
48. Zeichen J, Van Griensven M, Albers I et al (1999) Immunohistochemical localization of collagen VI in arthrofibrosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 119:315–318