

Aus der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin,  
Bereich Nuklearmedizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie:  
Diagnostische Wertigkeit und Einfluss auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit  
Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates - Ergebnisse  
einer Blinded-Read-Studie**

# **D i s s e r t a t i o n**

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät  
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Christian Öser

aus Magdeburg

Magdeburg 2012

# Dokumentationsblatt

## **Bibliographische Beschreibung:**

Öser, Christian:

Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie: Diagnostische Wertigkeit und Einfluss auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates - Ergebnisse einer Blinded-Read-Studie - 2012. - 76 Bl. : 6 Abb., 25 Tab., 2 Anl.

## **Kurzreferat:**

Es ist die Zielsetzung der vorliegenden retrospektiven Arbeit die diagnostische Effektivität der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates zu evaluieren. Darüber hinaus wird der Einfluss der szintigraphisch erhobenen Befunde auf die Therapieentscheidung und der Stellenwert von Kofaktoren (Intensitätsänderung der Traceranreicherung, Bildqualität, Antibiotikatherapie, Informationsgewinn durch kombinierte SPECT-Aufnahmen) analysiert. Insgesamt wurden die Daten von 40 konsekutiven Patienten mit 48 klinisch suspekten Körperregionen (KSK) ausgewertet.

Die Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie erreichte eine hohe Genauigkeit im Nachweis entzündlicher Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates, besonders im peripheren Skelett mit und ohne Prothesen. Bei der Untersuchung der Kofaktoren zeigte sich, dass die Kombination von SPECT(/CT) und Ganzkörperaufnahmen der alleinigen Auswertung von planaren Ganzkörperaufnahmen überlegen ist. Des Weiteren ist die Zunahme der Traceranreicherung über die Zeit hochverdächtig für das Vorliegen einer Infektion.

Auch im Zeitalter der PET ist die herkömmliche Entzündungszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab ein genaues, sicheres und wirksames Diagnostikum bei entzündlichen Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates und weist einen hohen therapeutischen Impact auf.

**Schlüsselwörter:**

Infektion - Szintigraphie - muskuloskelettaler Apparat - monoklonale Antikörper -  
Besilesomab - Osteomyelitis - Protheseninfektion

<b>1. Einführung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Problemeinführung/Epidemiologie .....	1
1.2. Diagnostik.....	2
1.3. Die Entzündungsszintigraphie.....	4
1.3.1. Konventionelle Entzündungsszintigraphie mit In-111-Oxin und Tc-99m-Hexamethyl-Propylenamin-Oxim (HMPAO) .....	4
1.3.2. Tc-99m-Antigranulozytenszintigraphie mit kompletten Antigranulozyten-Antikörpern und Fab`-Fragmenten .....	5
1.3.3. Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen .....	7
1.4. Zielsetzung .....	7
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>9</b>
2.1. Studiendesign.....	9
2.2. Datengrundlage .....	9
2.3. Patientenkollektiv.....	9
2.4. Durchführung der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie.....	11
2.4.1. Vorbereitung und Markierung des Antikörpers .....	11
2.4.2. Bilddatenaquisition.....	12
2.5. Verblindete Auswertung der szintigraphischen Daten (Blinded-Read).....	12
2.6. Referenzstandard .....	13
2.7. Statistische Auswertung .....	13
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>16</b>

3.1. Patientenkollektiv .....	16
3.2. Endgültige Diagnosen/Referenzstandard .....	16
3.3. Gegenüberstellung der allgemeinen statistischen Parameter aus <b>Blinded-Read</b> und klinischem Verlauf unter Betrachtung des Gesamtkollektivs .....	18
3.3.1. <i>Blinded-Read</i> .....	18
3.3.2. <i>Klinischer Verlauf (Originalbefunde)</i> .....	19
3.4. Subgruppenanalyse .....	20
3.5. „Heiße“ und „kalte“ Läsionen im Achsenskelett .....	22
3.6. Auswertung der untersuchten Kofaktoren .....	23
3.6.1 <i>Intensitätsänderung der Traceranreicherung über die Zeit</i> .....	23
3.6.2. <i>Bildqualität</i> .....	25
3.6.3. <i>Sicherheit der Diagnose</i> .....	26
3.6.4. <i>Einfluss von zusätzlichen SPECT-Aufnahmen auf die diagnostische Wertigkeit der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie</i> .....	27
3.6.5. <i>Einfluss einer laufenden Antibiotikatherapie auf die Aussagekraft der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie</i> .....	28
3.7. Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA) .....	29
3.8. Einfluss der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie auf die Therapieentscheidung .....	29
4. Diskussion .....	34
4.1. Stellenwert der herkömmlichen apparativen Diagnostik im Nachweis muskuloskelettaler Infektionen .....	34
4.1.1. <i>Laborchemische Entzündungsparameter</i> .....	34

---

4.1.2. Konventionelles Röntgen, CT, MRT .....	34
4.1.3. Dreiphasen-Skelettszintigraphie .....	35
4.2. Patientenkollektiv .....	35
4.3. Vergleich mit anderen Studien .....	36
4.4. Nuklearmedizinische Bildgebung spinaler Infektionen - Das Problem der „kalten“ Läsionen.....	39
4.5. Bedeutung der untersuchten Kofaktoren.....	42
4.5.1. Intensitätsänderung der Traceranreicherung über die Zeit .....	42
4.5.2. Bildqualität.....	43
4.5.3. Sicherheit der Diagnose .....	44
4.5.4. Informationsgewinn durch SPECT .....	44
4.5.5. Antibiotikatherapie.....	44
4.6. Induktion humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) durch intravenöse Injektion des kompletten murinen IgG1 Antigranulozyten-Antikörpers Besilesomab.....	45
4.7. Einfluss auf die Therapieentscheidung/„Diagnostischer Scan“ .....	45
4.8. FDG-PET bei Infektionen: Die bildgebende Methode der Wahl? .....	46
4.8.1. Stellenwert der FDG-PET .....	46
4.8.2. Wertigkeit der FDG-PET bei Infektionen des peripheren Skeletts.....	47
4.8.3. Wertigkeit der FDG-PET bei Infektionen des Achsenskeletts .....	47
4.9. Zukunftsaussichten des nuklearmedizinischen Entzündungsnachweises .....	48
4.10. Fazit .....	48
5. Zusammenfassung .....	50

---

<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>51</b>
<b>7. Danksagung.....</b>	<b>I</b>
<b>8. Erklärung.....</b>	<b>II</b>
<b>9. Darstellung des Bildungsweges.....</b>	<b>III</b>
<b>10. Anhang .....</b>	<b>V</b>
<b>Anhang 1 - Votum der Ethik-Kommission .....</b>	<b>V</b>
<b>Anhang 2 - Leitfaden zur strukturierten Auswertung des Blinded-Reads .....</b>	<b>VII</b>

# Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AG-Ak	Antigranulozyten-Antikörper
AG-PH3	offene, randomisierte Phase III Multicenter-Studie bei Patienten mit Osteomyelitis, Besilesomab versus Tc-99m-WBCs
a. p.	anterior posterior
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BW 250/183	Besilesomab
BWS	Brustwirbelsäule
CD	Cluster of differentiation
CEA	Carcinoembryonic antigen
CEACAM	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule
CH_NEU	Neurochirurgie
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DGN	Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
DGOUC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
d. h.	das heißt
DPD	Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FAB	Fragment antigen-binding
FDG	18F-Fluordesoxyglukose
FUO	Fever of unknown origin
Ga-67-Zitrat	Gallium-67-Zitrat
ggf.	gegebenenfalls
GLUT	Glukosetransporter
HAMA	humaner Anti-Maus-Antikörper
HDMP	Hydroxymethylenbisphosphonat
HEDP	Hydroxyethylenbisphosphonat
HMPAO	Hexamethyl-Propylenamin-Oxim
HWS	Halswirbelsäule
I-123	Iod-123
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin 6
IMMU-MN3	Sulesomab
In-111-Oxin	Indium-111-Oxin
KARD	Kardiologie

keV	Kilo-Elektronenvolt
KSK	klinisch suspekte Körperregionen
LWS	Lendenwirbelsäule
MBq	Megabecquerel
mCi	Millicurie
MDP	Methylendiphosphonat
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
NCA	Unspecific crossreactive antigen
NPV	Negativ prädiktiver Wert
ODS	Osteomyelitis-Diagnose-Score
OM	Osteomyelitis
OP	Operation
ORT_A	Orthopädie_Ambulanz
ORT_S	Orthopädie_Stationär
OSG	Oberes Sprunggelenk
p-Wert	Signifikanzwert
p. i.	post interventionem
PCT	Procalcitonin
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positiv prädiktiver Wert
ROC	Receiver operating characteristic
SPECT	Single-photon emission computed tomography
Tc-99m	Technetium-99m
TEP	Totalendoprothese
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
z. B.	zum Beispiel
Z. n.	Zustand nach
$\kappa$	Kappa, Interobserver-Reliabilität
$\mu\text{g}$	Mikrogramm
WBC	Leukozyten
V. a.	Verdacht auf
vs.	versus

***„Molecular Imaging has the potential to define the boundaries  
of personalized medicine.“***

PROF. CHAITANYA DIVGI,  
PROFESSOR OF RADIOLOGY; PROFESSOR OF RADIATION ONCOLOGY,  
HOSPITAL OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA,  
PHILADELPHIA, USA

***"Through the early identification and initiation of optimal treatments,  
personalized medicine has the potential to lower the overall cost of health  
care dramatically."***

HARVARD BUSINESS REVIEW, OCTOBER 2007

# 1. Einführung

## 1.1. Problemeinführung/Epidemiologie

Infektionen des muskuloskelettalen Apparates stellen in allen Alters- und Patientengruppen schwerwiegende Erkrankungen dar, die bei besonders langwierigen Verläufen zum Teil konsumierenden Charakter, ähnlich einer Tumorerkrankung, erreichen können. (1) Für den Betroffenen bedeutet dies eine erhebliche Einschränkung seiner Lebensqualität. Hervorzuheben sind in diesem Zusammenhang die Osteomyelitis und Protheseninfektionen nach Gelenkersatz in der Orthopädie. (2)

Der Begriff Osteomyelitis wurde erstmals im Jahr 1852 von dem französischen Chirurgen Edouard Chassaignac verwendet und als eine durch Mikroorganismen bedingte Knochendestruktion definiert. (3) Das Krankheitsbild wird von sehr unterschiedlichen Parametern geprägt. Diese Tatsache begünstigt die zum Teil recht unübersichtlichen Einteilungsmöglichkeiten. Die Klassifizierungsmodelle nach Waldvogel et al. (4) (Unterteilung in akute hämatogene (endogene) Osteomyelitis, direkt fortgeleitete (exogene) Osteomyelitis, Osteomyelitis der Wirbelkörper und chronische Osteomyelitis) und Cierny-Mader (5), basierend auf dem Typus der Entzündung (medullär, superfiziell, lokalisiert, diffus), sowie der lokalen (Lymphödem, venöse Stauung, Vorhandensein von Fremdkörpern) und systemischen (Alkohol- und Nikotinabusus, Immundefizienz, Malnutrition) Risikofaktoren, sind am weitesten verbreitet. (6) Eine Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOUC) hat ganz aktuell einen speziellen Osteomyelitis-Diagnose-Score (ODS) entwickelt. (7) Hierbei werden 5 Diagnoseverfahren erfasst: 1) Anamnese und infektbahnende Faktoren, 2) klinischer Befund und Labor, 3) bildgebende Diagnostik, 4) Bakteriologie und 5) Histologie. Dieser Osteomyelitis-Score könnte in Zukunft auch im Hinblick auf den wissenschaftlichen Vergleich des Krankheitsbildes der Osteomyelitis von wesentlicher Bedeutung sein.

Für die Klassifikation von Protheseninfektionen existieren keine einheitlichen Empfehlungen. Typischerweise unterteilt man in die zumeist schon intraoperativ entstandenen Früh- (in den ersten drei Monaten) sowie Low-grade Infektionen (drei bis zwölf Monate nach Implantation)

und zum anderen in die meist hämatogen bedingten Spätinfektionen (mehr als 24 Monate postoperativ). (8)

Im Verlauf des letzten Jahrhunderts konnte trotz stark verbesserter hygienischer Bedingungen vor allem in den industrialisierten Ländern ein progressiver Anstieg der Inzidenz von Knochen- und Gelenkinfektionen beobachtet werden. Gründe dafür liegen z. B. in der steigenden Anzahl an Hochrasanztraumata (Straßenverkehr, Sport usw.) und sekundärer Infektionen durch immer häufigere chirurgische Eingriffe am Bewegungsapparat. (9) Auch muss man im heutigen klinischen Alltag von einer deutlich steigenden Häufigkeit der Protheseninfektionen ausgehen. (10) Kurtz et al. (11) rechnen mit einem Anstieg der primären und sekundären Gelenkersatzoperationen des Hüft- und Kniegelenks von jeweils 174 % und 673 % in den USA bis zum Jahr 2030. Bei einer Infektionsrate von 1-2,5 % bei den Primärimplantationen und bis zu 20 % bei den Revisionseingriffen droht unserem medizinischen Versorgungssystem auf Grund der hohen Kosten von bis zu 50.000 Euro pro Patient eine Kostenexplosion. (12,13)

Oberste Priorität muss darin bestehen, die Infektion möglichst frühzeitig und sensitiv zu diagnostizieren, um dem Patienten schnellstmöglich eine adäquate Therapie zu Gute kommen zu lassen sowie unnötige Schmerzen zu vermeiden und den Prozess der Chronifizierung zu durchbrechen. (14-17)

## **1.2. Diagnostik**

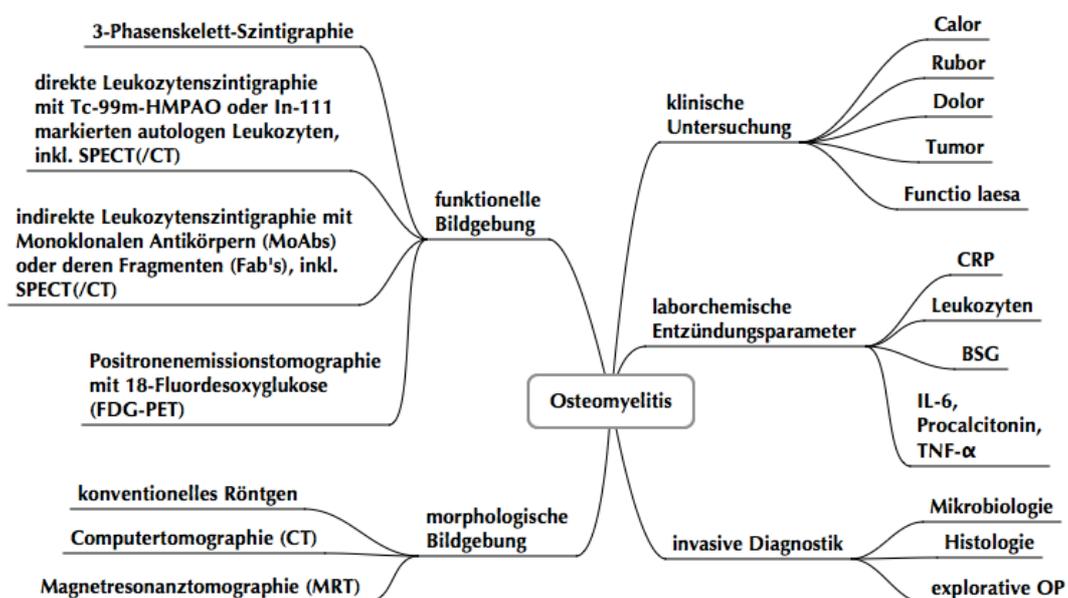
Ein allgemeiner Nachweis bzw. Ausschluss einer Infektion des Bewegungsapparates wird für gewöhnlich durch die diagnostische Trias Anamnese, klinische Untersuchung und Bewertung laborchemischer Entzündungsparameter (CRP, BSG, Leukozyten) geführt und durch die Befunde bildgebender Verfahren komplettiert. (18-20) In der aktuellen Literatur wird zunehmend die Rolle von Interleukin-6 (IL-6), Procalcitonin (PCT) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) als Laborparameter in der Diagnostik von Protheseninfektionen diskutiert. (21-23)

Jede Bildgebung muss entsprechend ihrer Vor- und Nachteile und patientenspezifischen Faktoren, wie der Krankengeschichte, den Vorerkrankungen und dem vermuteten Ort des entzündlichen Geschehens ausgewählt werden. Zur Visualisierung morphologischer

Veränderungen in Knochen, Muskulatur, Gelenken oder anderen Geweben stehen das konventionelle Röntgen, die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT), wenn auch mit Limitierungen bei chronischen und periprothetischen Infektionen, zur Verfügung. (24-26) Diese herkömmlichen diagnostischen Verfahren können nur die Anatomie des Körpers darstellen, jedoch nicht die Funktionen (z. B. den Stoffwechsel). Diese diagnostische Lücke kann durch die funktionelle Bildgebung wie der Entzündungsszintigraphie oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit 18F-Fluordesoxyglukose (FDG) geschlossen werden. Theoretisch ermöglichen beide Techniken die bisher frühzeitigste Möglichkeit der Detektion einer Infektion, da sowohl pathophysiologische als auch pathobiochemische Veränderungen die ersten Zeichen eines entzündlichen Prozesses darstellen. (27) Verspätete Diagnostik und Therapie der Osteomyelitis bzw. von Protheseninfektion begünstigt die Entstehung von Komplikationen wie z. B. pathologische Frakturen, septische Streuungen in andere Körperregionen oder eine Chronifizierung des entzündlichen Prozesses (20) und hat einen wichtigen Einfluss auf die Möglichkeit der Erhaltung der implantierten Prothese und Gelenkfunktion. (10)

Eine zusammenfassende Darstellung der einzelnen diagnostischen Optionen bei Verdacht auf Osteomyelitis zeigt Abbildung 1.

**Abbildung 1:** Diagnostik bei Verdacht auf Osteomyelitis



Ungeachtet der jüngst in der Literatur veröffentlichten Wertigkeit der FDG-PET stellt die Leukozytenszintigraphie nach wie vor einen wichtigen Pfeiler in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen des muskuloskeletalen Apparates dar. (1) Durch chemotaktische Stimulation reichern sich Granulozyten sehr schnell (30-40 Minuten) und in sehr hohen Konzentrationen in infektiösen Läsionen an und formen somit ein geeignetes Ziel für die funktionelle Bildgebung. (28) Die Leukozyteninfiltration kann hochspezifisch zum einen direkt durch radioaktiv markierte autologe Leukozyten und zum anderen indirekt durch gegen die Epitope neutrophiler Granulozyten ausgerichteter, radioaktiv markierter, monoklonaler Antikörper (oder deren Fragmente) in Form von Ganzkörperaufnahmen bzw. speziellen Einzelaufnahmen dargestellt werden. Bei modernen Geräten, z. B. SPECT/CT, wird die SPECT (Single-photon emission computed tomography) systemtechnisch mit der morphologisch hochauflösenden CT in einem Gerät kombiniert. Man erhält so in einer einzigen Untersuchung Aussagen über Funktionsstörungen und deren genaue dreidimensionale anatomische Lokalisation. (29)

### **1.3. Die Entzündungsszintigraphie**

#### **1.3.1. Konventionelle Entzündungsszintigraphie mit In-111-Oxin und Tc-99m-Hexamethyl-Propylenamin-Oxim (HMPAO)**

Die funktionelle Bildgebung unter Verwendung in vitro markierter patienteneigener Leukozyten mit In-111-Oxin wurde in den 70er Jahren erstmals durch Thakur et al. (30) beschrieben und war ein bedeutender Meilenstein in der Geschichte der Nuklearmedizin. Gegenwärtig stellt die Entzündungsszintigraphie sowohl mit In-111-Oxin als auch mit Tc-99m-HMPAO markierten autologen Leukozyten den entzündungsszintigraphischen Goldstandard im Nachweis und der Lokalisation von Knochen-, Weichteil- und Protheseninfektionen dar. (19,31,32) Für die Durchführung werden in einem labor- und zeitintensiven Aufwand Eigenleukozyten des Patienten gewonnen, in vitro markiert und anschließend reinjiziert. Ausführliche Verfahrensanweisungen für beide Markierungs-Methoden im Rahmen entzündlicher oder infektiöser Erkrankungen finden sich auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) (33-34) und wurden auch von der Inflammation/Infection Taskgroup der European Association of Nuclear

Medicine (EANM) formuliert. (35,36) Die Szintigraphie erfolgt in Form von Einzel- und/oder Ganzkörperaufnahmen sowie ggf. in Kombination mit der SPECT(/CT).

### **1.3.2. Tc-99m-Antigranulozytenszintigraphie mit kompletten Antigranulozyten-Antikörpern und Fab`-Fragmenten**

Eine Erstbeschreibung über die Funktionsweise gegen Granulozyten gerichteter Antikörper und deren szintigraphische Detektion mit I-123-NCA-95 IgG1 erfolgte 1986 durch Locher et al. (37) Nur ein Jahr später veröffentlichten Joseph et al. (38) ihre ersten klinischen Ergebnisse unter Verwendung eines Tc-99m markierten anti-NCA-95 Antikörpers. Es zeigte sich, dass die Verwendung von Tc-99m als Radioisotop der Markierung mit I-123 auf Grund der besseren Bildqualität, der ubiquitären Verfügbarkeit sowie der geringeren Kosten deutlich überlegen ist. (39)

Die in vivo-Markierung der Leukozyten mit spezifischen monoklonalen Antikörpern bietet eine elegante Alternative zur oben beschriebenen konventionellen Entzündungszintigraphie mit In-111-Oxin bzw. Tc-99m-HMPAO, da diese Methode den laborintensiven in vitro Markierungsprozess der Leukozyten hinfällig macht. Der monoklonale Antikörper wird nach entsprechender Vorbereitung einfach über einen peripher venösen Zugang appliziert. Die sich daraus ergebenden Vorteile liegen in der geringeren Strahlenexposition für das nuklearmedizinische Personal, dem fehlenden Umgang mit potenziell infektiösen Blutprodukten und dem Risiko der Verabreichung aufbereiteter Leukozyten in den falschen Patienten sowie dem insgesamt geringeren finanziellen Aufwand. (32,40)

Ein weit verbreiteter monoklonaler Antikörper ist der kommerziell verfügbare komplette murine IgG1 Antigranulozyten-Antikörper (AG-Ak) BW 250/183 (Besilesomab, Scintimun<sup>®</sup>, CIS bio international, GIF-sur-Yvette Cedex, Frankreich), der an das unspezifische kreuzreaktive Antigen 95 (NCA-95, CD66b) bindet. CD66b stellt ein dem carcinoembrionalen Antigen (CEA)-ähnliches Glykoprotein dar, das auch unter der Bezeichnung CEACAM8 bekannt ist. Das NCA-95-Epitop wird von Granulozyten und ihren unreiferen Vorstufen als Differenzierungsantigen auf der Oberfläche exprimiert. (41) Der Antikörper besitzt eine hohe Bindungskapazität (42,43) und beeinträchtigt in der

empfohlenen Aktivität die physiologische Funktion der Granulozyten auf Grund fehlender, klinisch relevanter pharmakodynamischer Wirkung nicht signifikant. (44)

In einer aktuellen prospektiven Multicenter-Studie mit 119 Patienten (AG-PH3) von Richter et al. (45) konnte gezeigt werden, dass die Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab vergleichbare Resultate zur konventionellen Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-HMPAO markierten autologen Leukozyten liefert. Am 11. Januar 2010 erteilte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) dem Unternehmen CIS bio international die Zulassung von Scintimun<sup>®</sup> für die gesamte Europäische Union.

Ein weiterer zur Anwendung kommender Antikörper ist das monoklonale murine Antigranulozyten-Antikörperfragment (AG-Ak-Fab`) IMMU-MN3 (ImmuRAID<sup>®</sup>-MN3, LeukoScan<sup>®</sup>, Immunomedics Inc, Morris Plains, NJ, USA) vom IgG1 Subtyp. Es bindet an das unspezifische kreuzreaktive Antigen 90 (NCA-90; CD66c; CEACAM6), welches ebenfalls an der Oberfläche von Granulozyten exprimiert wird (27,44,46), weist jedoch im Vergleich zu Tc-99m-Besilesomab eine geringere Bindungsaffinität auf. (44)

Vorteile der FAB'-Fragmente im Vergleich zum kompletten murinen Antikörper liegen in der fehlenden Immunogenität. Besilesomab wird durch konventionelle Hybridomtechnologie (Herstellung monoklonaler Antikörper, die ganz gezielt an einer spezifischen Stelle im Körper angreifen können) unter Verwendung der murinen Myelomzelllinie X63Ag8.653 und Milzzellen einer BALB/c-Maus (mit CEA humaner Lebermetastasen immunisiert) hergestellt. (47) Die Applikation von monoklonalen Antikörpern von der Maus als körperfremdes Protein kann zur Entwicklung humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) führen. (48,49) Eine HAMA-Induktion durch das Tc-99m-markierte AG-Ak-Fab` findet auf Grund des fehlenden Fc-Fragments nicht statt. (44,46,50)

Ausführliche Verfahrensanweisungen für beide Antikörper finden sich als Leitlinie ebenfalls auf der Homepage der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN). (51)

### **1.3.3. Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen**

Bisher veröffentlichte Studien über die Effektivität der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie liefern auf Grund unterschiedlicher Studiendesigns und uneinheitlicher Infektionslokalisationen sehr heterogene Resultate. (1) In Anlehnung an die von Meller et al. (52) publizierte Leitlinie zur „Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen“ stellen Tc-99m markierte monoklonale Antikörper die Radiopharmazeutika der ersten Wahl in der Diagnostik des nosokomialen Fiebers, der okkulten Sepsis, des Fiebers unklarer Genese (FUO) nach Operationen innerhalb der letzten 6 Monate, der Endokarditis sowie der Appendizitis dar und haben ebenfalls einen hohen Stellenwert in der Diagnostik der akuten Osteomyelitis peripherer unverletzter Knochen, der Osteomyelitis peripherer Knochen in einer posttraumatischen bzw. postoperativen Situation (Z. n. Knie- und Hüft-TEP) sowie der Gefäßprotheseninfektion. (Tabelle 1)

### **1.4. Zielsetzung**

Es ist die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit die diagnostische Effektivität der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates im Rahmen eines Blinded-Read-Settings zu evaluieren. Darüber hinaus wird der Einfluss der szintigraphisch erhobenen Befunde auf die Therapieentscheidung und der Stellenwert von Kofaktoren (Intensitätsänderung der Traceranreicherung, Bildqualität, Antibiotikatherapie, Informationsgewinn durch kombinierte SPECT-Aufnahmen) analysiert.

**Tabelle 1:** Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen - Reihenfolge nach Nützlichkeit der Untersuchungsmethoden (nach J. Meller) (52)

Indikation	indizierte Radiopharmazeutika
Fieber unklarer Genese (FUO)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. F-18-FDG (PET)</li> <li>2. Ga-67-Zitrat</li> <li>3. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b> oder Tc-99m-markierte Leukozyten</li> <li>4. In-111-Oxin-markierte Leukozyten</li> </ol>
Nosokomiales Fieber, okkulte Sepsis oder FUO nach Operationen innerhalb der letzten 6 Monate	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b> oder Tc-99m-markierte Leukozyten</li> <li>2. F-18-FDG (PET)</li> <li>3. In-111-Oxin-markierte Leukozyten</li> </ol>
Osteomyelitis peripherer unverletzter Knochen (akute Form, unverletzter Knochen)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dreiphasen-Skelettszintigraphie</li> <li>2. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b> oder Tc-99m-markierte Leukozyten</li> </ol>
Osteomyelitis peripherer Knochen (posttraumatische und postoperative Situation; chronische Verlaufsformen, Z. n. Knie- und Hüft-TEP)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. F-18-FDG (PET)</li> <li>2. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b> oder Tc-99m-markierte Leukozyten (in Kombination mit der Dreiphasen-Skelettszintigraphie)</li> <li>3. In-111-Oxin-markierte autologe Leukozyten</li> <li>4. Ga-67-Zitrat</li> <li>5. Tc-99m-Nanokolloid (Notfalldiagnostik)</li> </ol>
Osteomyelitis Wirbelsäule	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. F-18-FDG (PET)</li> <li>2. Ga-67-Zitrat</li> </ol>
Vaskulitis der großen und mittelgroßen Arterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. F-18-FDG (PET)</li> <li>2. In-111-Oxin-markierte Leukozyten</li> </ol>
Gefäßprotheseninfektion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tc-99m-markierte Leukozyten</li> <li>2. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b></li> <li>3. In-111-Oxin-markierte Leukozyten</li> </ol>
Endokarditis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b></li> <li>2. Tc-99m-markierte Leukozyten</li> </ol>
Renale Infektion	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. In-111-Oxin-markierte autologe Leukozyten</li> </ol>
Entzündliche Darmerkrankungen	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tc-99m-markierte Leukozyten</li> <li>2. In-111-Oxin-markierte Leukozyten</li> </ol>
Appendizitis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Tc-99m-markierte Antigranulozytenantikörper</b> oder Fab`-Fragmente</li> <li>2. Tc-99m-markierte Leukozyten</li> </ol>

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive, unizentrische Studie mit prospektiv geplanter unabhängiger Bildauswertung und prospektiv geplantem Truth-Panel-Assessment als Referenzstandard in der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg konzipiert und ausgewertet. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg lag vor. (Anlage 1)

### **2.2. Datengrundlage**

Die Patienten- und alle weiteren verwendeten prä- und postszintigraphischen Daten, die in dieser Studie ausgewertet worden sind, stammen aus Patientenstammblätttern, Anamnesebögen, klinischen Untersuchungsbefunden, radiologischen Konsilen, szintigraphischen Befunden, OP-Berichten, Anästhesie-Protokollen, mikrobiologischen und histopathologischen Befunden, Laborakten, Epikrisen der jeweils behandelnden Einrichtung sowie Krankenakten von nachfolgenden Klinikaufenthalten.

### **2.3. Patientenkollektiv**

In die Untersuchung wurden 40 konsekutive ambulante und stationäre Patienten (25 männlich, 15 weiblich; 6-85 Jahre,  $\bar{x}$  58 J) eingeschlossen, die auf Grund des Verdachts auf eine entzündliche Veränderung des muskuloskelettalen Apparates im Zeitraum von 2004 bis 2010 eine entsprechende Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab im Bereich Nuklearmedizin der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg erhalten haben und deren klinischer Verlauf retrospektiv vollständig rekonstruiert werden konnte. Ausschlusskriterien ergeben sich bei zum damaligen Zeitpunkt der Untersuchung vorliegenden Kontraindikationen zur Durchführung einer Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab (nachgewiesene Überempfindlichkeit gegenüber MAK BW 250/183 bzw. einem anderen murinen Antikörper

oder einem der Hilfsstoffe, Schwangerschaft, Stillzeit).

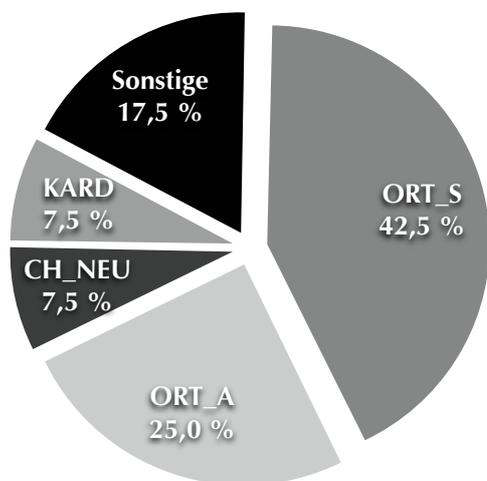
Insgesamt wurde das Bildmaterial von 40 Szintigraphien retrospektiv ausgewertet. Da bei 7/40 (17,5 %) der Patienten der V. a. entzündliche Veränderungen in unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen bestand, wurden insgesamt 48 klinisch suspekter Körperregionen (KSK) (Zustand nach endoprothetischem Gelenkersatz, n=10; Achsenskelett, n=17; peripheres Skelett, n=19; Ganzkörper/Fokussuche, n=2) evaluiert. (Tabelle 2) Für alle Patienten konnte im Rahmen des Truth-Panel-Entscheids (siehe auch Abschnitt 2.6. „Referenzstandard“) eine endgültige Diagnose getroffen werden.

**Tabelle 2:** Lokalisation klinisch suspekter Körperregionen

Peripheres Skelett		Achsenskelett		Endoprothese		Ganzkörper/ Fokussuche
Hüftgelenk	5	LWS	7	Knie-TEP	7	
Kniegelenk	4	BWS	3	Hüft-TEP	2	
Sprunggelenk	4	HWS	3	Schulter-TEP	1	
Fuß	2	Rippe/Sternum	3			
Handgelenk	1	Cranium	1			
Schlüsselbein	1					
Schulter	1					
Tibia	1					
<b>Gesamt</b>	<b>19</b>		<b>17</b>		<b>10</b>	<b>2</b>

Die Einweisung der Patienten erfolgte zu 67,5 % aus der Orthopädischen Universitätsklinik (42,5 % stationär, 25,0 % ambulant). Jeweils 7,5 % der Patienten wurden primär in der Universitätsklinik für Neurochirurgie bzw. Kardiologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg behandelt. Die restlichen Patienten (17,5 %) wurden zu jeweils gleichen Anteilen (jeweils 2,5 %) aus den Kliniken für Neurologie, plastische Chirurgie, Kinderheilkunde, Kinderchirurgie, Gastroenterologie/Hepatologie/Infektiologie, Traumatologie und von ambulant tätigen Fachärzten zur entzündungsszintigraphischen Diagnostik eingewiesen. (Abbildung 2)

### Einweisung der Patienten



### Abbildung. 2: Rekrutierung der Patienten aus den einzelnen Fachabteilungen

(ORT\_S, Orthopädie\_Stationär; ORT\_A, Orthopädie\_Ambulanz; CH\_NEU, Neurochirurgie; KARD, Kardiologie; Sonstige (Neurologie, Kinderheilkunde, Kinderchirurgie, Gastroenterologie/Hepatology/Infektiologie, Traumatologie, plastische Chirurgie, ambulante Fachärzte)

## 2.4. Durchführung der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie

### 2.4.1. Vorbereitung und Markierung des Antikörpers

Scintimun® 1 mg wird als Set (2 Flaschen) in Form gefriergetrockneter Substanzen ohne Radioisotop geliefert. Flasche 1 („Scintimun“, grüne Aluminiumbördelkappe) enthält 1 mg MAK BW 250/183 (Besilesomab), 2 mg Sorbitol E420, 0,78 mg Natrium-Dihydrogenphosphat (wasserfrei) und 1,78 mg Dinatrium-Monohydrogenphosphat (wasserfrei). Flasche 2 („Lösungsmittel für Scintimun®“, gelbe Aluminiumbördelkappe) besteht aus jeweils 2,7 mg 1,1,3,3-Propan-Tetrphosphonsäure/Tetranatriumsalz-Dihydrat (PTP), 0,12 mg Zinnchlorid-Dihydrat und 0,2 mg Natriumhydroxid/Salzsäure (zur pH-Adjustierung). (53)

Die Herstellung und Qualitätskontrolle von Tc-99m-Besilesomab erfolgte gemäß der Fachinformation zur Markierung des monoklonalen Antikörpers von der Maus, Klon BW 250/183 (MAK BW 250/183) mit Tc-99m zur intravenösen Injektion. (53)

Die empfohlene Dosis für Patienten durchschnittlichen Körpergewichts (50-70 kg) beträgt 400 bis 800 MBq (11-22 mCi) für den Nachweis von Entzündungsherden. Dies entspricht der Verabreichung von 250 bis 1000 µg Besilesomab. (47) Die Aktivität betrug in unserem Patientenkollektiv in Abhängigkeit von Lebensalter und Körpergewicht 221 bis 805 MBq.

## 2.4.2. Bilddatenaquisition

Die Bilddatenaquisition aller Aufnahmen erfolgte an einer Zwei-Kopf-Gammakamera [e.cam, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland] mit einem niederenergetischen (Ultra-) High-Resolution-Kollimator mit einer Fenstereinstellung von 10 % über dem 140-keV Photopeak von Tc-99m.

Nach intravenöser Bolusinjektion von im Mittel 615 MBq (16.6 mCi) Tc-99m Besilesomab wurden planare Ganzkörperaufnahmen von anterior und posterior nach 4 und 24 Stunden angefertigt (256x1024 Matrix, Tischvorschub 10 cm/min). Zusätzlich wurden 16-24 Stunden p. i. von 24/48 (50,0 %) der KSK Schnittbilder mit der SPECT aufgezeichnet (128x128 Matrix, 180° Bogen mit nicht-zirkulärem Orbit, 32 Projektionen nach jeweils 30 Sekunden).

## 2.5. Verblindete Auswertung der szintigraphischen Daten (Blinded-Read)

In einer verblindeten Auswertung (Blinded-Read) wurden alle szintigraphischen Daten im Hinblick auf die Lokalisation einer pathologischen Traceranreicherung („heiße/kalte“ Läsion) unabhängig und in zufälliger Reihenfolge von 3 Nuklearmedizinern mit jeweils 3, 9 und 16 Jahren Erfahrung visuell reevaluiert. Zur Systematisierung erfolgte die Neubewertung nach dem in Anhang 2 beigefügten „Leitfaden zur strukturierten Auswertung des Blinded-Reads“. Alle Reader erhielten als Informationsgrundlage das Alter der/des Patientin/Patienten sowie Angaben über Klinik/Fragestellung bzw. rechtfertigende Indikation des anfordernden Arztes entsprechend der Ausführungen des damaligen Anforderungsscheins.

Im peripheren Skelett wurde eine Läsion als positiv bewertet, wenn eine fokale Traceranreicherung („heiße“ Läsion) beobachtet werden konnte. Im Achsenskelett wurde zusätzlich das Erscheinen einer fokal reduzierten Tracerakkumulation („kalte“ Läsion) als pathologisch gewertet.

Für alle KSK wurde die Sicherheit der Diagnose unter Verwendung einer 5-Punkte-Skala bestimmt (1=*gar nicht sicher*, 2=*wenig sicher*, 3=*mäßig sicher*, 4=*relativ sicher*, 5=*absolut sicher*). Die Bildqualität wurde ebenfalls anhand einer 5-Punkte-Skala, jeweils für die Aufnahmen nach 4 und 24 Stunden, bewertet (1=*nicht auswertbar*, 2=*schlecht*, 3=*mittel*, 4=*gut*, 5=*sehr gut*). Darüber hinaus wurde im Falle einer „heißen“ Läsion die

Intensitätsänderung der Traceranreicherung über die Zeit bestimmt (1=*Abnahme*, 2=*identisch*, 3=*Zunahme*).

## 2.6. Referenzstandard

Ein interdisziplinäres Gremium (Truth-Panel) bestehend aus Fachärzten der Orthopädie, Radiologie und Nuklearmedizin diente unter Zuhilfenahme aller verfügbaren klinischen (Anamnese, klinische Untersuchung, histopathologische und mikrobiologische Untersuchungen, Blutkulturen, Laborwerte (CRP, Leukozyten, BSG)) und bildgebenden Daten (konventionelles Röntgen, CT und MRT) inklusive einer Nachuntersuchungszeit von mindestens 12 Monaten zur Verifizierung der endgültigen Diagnose.

## 2.7. Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mit Apple<sup>®</sup> Numbers '09 Version 2.1 (436). Eine exakte Darstellung der Datensammlung und Kodierung zeigt Tabelle 3. Die R Software (Version 2.14.0, The R Foundation for Statistical Computing) wurde für die statistische Auswertung verwendet.

Die allgemeinen statistischen Parameter (Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPV), negativ prädiktiver Wert (NPV), Korrektheit) und deren exakte 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) wurden unter Verwendung von Standardformeln jeweils separat für jeden der 3 Reader sowie zusammengefasst als „Gesamt“, berechnet.

Zur Bestimmung der Objektivität und Güte der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie, d. h. inwieweit die Ergebnisse vom Beobachter unabhängig sind, wurde die Interobserver-Reliabilität im Sinne einer Urteilskonkordanz nach der 1960 von Jacob Cohen vorgeschlagenen Gleichung zum direkten Vergleich zweier Reader (Cohens-Kappa, Cohens'  $\kappa$ ), bzw. unter Ausweitung der Formeln auf mehr als zwei Reader nach Fleiss' Kappa (Fleiss'  $\kappa$ ), berechnet. (54-56) Die Interpretation des  $\kappa$ -Wertes erfolgte entsprechend der Einteilung nach Landis und Koch ( $\kappa < 0$ =*schlechte Übereinstimmung*; 0-0,20=*etwas Übereinstimmung*; 0,21-0,40=*ausreichende Übereinstimmung*; 0,41-0,60=*mittelmäßige Übereinstimmung*; 0,61-0,80=*beachtliche Übereinstimmung*; 0,81-1,00=(*fast*) *vollkommene Übereinstimmung*). (57)

**Tabelle 3:** Datensammlung und Kodierung

Variable	Beschreibung	Kodierung	Wertelabels
PATID	Patientenidentifikationsnummer	Zahlencode	
SEX	Geschlecht	[1 2]	1=männlich; 2=weiblich
GEB_DAT	Geburtsdatum		
ALTER	Alter		
U_DAT	Untersuchungsdatum		
KSKID	Läsionsnummer	Zahlencode	
LOK	Lokalisation	Bezeichnung	
SEITE	Körperseite	re, li	re=rechts; li=links
DOSIS	Dosis in MBq	Zahlencode	
SPECT	SPECT-Untersuchung	[0 1]	0=trifft nicht zu; 1= trifft zu
SUBGROUPS	Subgruppenzugehörigkeit	[1 2 3 4]	1=Prothese; 2=peripher; 3=axial; 4=Fokussuche
HOT_COLD_AXIAL	„heiße/kalte“ Läsion im Achsenskelett	[1 2 3]	1=„heiß“; 2=„kalt“; 3=kein Fokus
SZI_4H_READER_X	Lokalisation einer Pathologie in den Aufnahmen nach 4 Stunden	Bezeichnung	
SZI_24H_READER_X	Lokalisation einer Pathologie in den Aufnahmen nach 24 Stunden	Bezeichnung	
INTENS_READER_X	Intensitätsänderung über die Zeit	[1 2 3]	1=Abnahme; 2=identisch; 3=Zunahme
Q4H_READER_X	Bildqualität (Aufnahme nach 4 Stunden)	[1 2 3 4 5]	1=nicht auswertbar; 2=schlecht; 3=mittel; 4=gut; 5=sehr gut
Q24H_READER_X	Bildqualität (Aufnahme nach 24 Stunden)	[1 2 3 4 5]	1=nicht auswertbar; 2=schlecht; 3=mittel; 4=gut; 5=sehr gut
B_READER_X	Befund des Readers	[0 1]	0=negativ, 1=positiv
S_DIAGN_READER_X	Sicherheit der Diagnose	[1 2 3 4 5]	1=gar nicht sicher; 2=wenig sicher; 3=mäßig sicher; 4=relativ sicher; 5=absolut sicher
B_ORG	Originalbefund des klinischen Verlaufs	[0 1]	0=negativ; 1=positiv
TP	Truth-Panel-Entscheid	[0 1]	0=negativ; 1=positiv
KLINIK	Klinische Symptomatik	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
MRT	Magnetresonanztomographie	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
CT	Computertomographie	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
K_RX	Konventionelles Röntgen	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
B_OP	Befund der OP	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
Z_OP	Zeitlicher Verlauf der OP zur Szintigraphie	[ante post NU]	ante=OP vor Szintigraphie; post=OP nach Szintigraphie NU=nicht untersucht
DAT_OP	Anzahl der Tage zwischen Szintigraphie und OP	Zahlencode	
PATHO	Pathologie	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
MIBI	Mikrobiologie	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
BK	Blutkultur	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
CRP	C-reaktives Protein	[0 1 2 3]	0=Referenzbereich; 1=<50 mg/l; 3=50 bis 100 mg/l; 4=>100 mg/l
WBC	Leukozyten	[0 1 2]	0=Referenzbereich; 1=>10Gpt/l; 2=<4Gpt/l
AB_THER	Antibiotikatherapie	[0 1 NU]	0=negativ; 1=positiv
T_IMP	Therapeutischer Impact	[0 1]	0=trifft nicht zu; 1= trifft zu
NU, nicht untersucht/vorhanden			

Um Vor- und Nachteile der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie bei unterschiedlichen Indikationsgebieten aufzuzeigen, wurden alle oben genannten Berechnungen im Rahmen einer Subgruppenanalyse (Achsen skelett, peripheres Skelett, Zustand nach endoprothetischem Gelenkersatz) durchgeführt.

In einem Logit-Modell (logistische Regression) wurde der Zusammenhang von richtigen Befunden (Entzündungszintigraphie) und der Art der Läsion („heiß/kalt“), dem Vorhandensein einer laufenden Antibiotikatherapie zum Untersuchungszeitpunkt, der Intensitätsänderung der Traceranreicherung, der Bildqualität sowie der Sicherheit der Diagnose analysiert. Zur Abschätzung der Untersucherabhängigkeit beinhalteten alle logistischen Regressionsmodelle die Reader als Kovariaten.

Der Exakte Fisher-Test (Fisher-Yates-Test, exakter Chi-Quadrat-Test) sowie der McNemar-Test wurden für verbundene Daten angewendet und dienten zur Analyse des Zusammenhanges von zwei dichotomen Parametern.

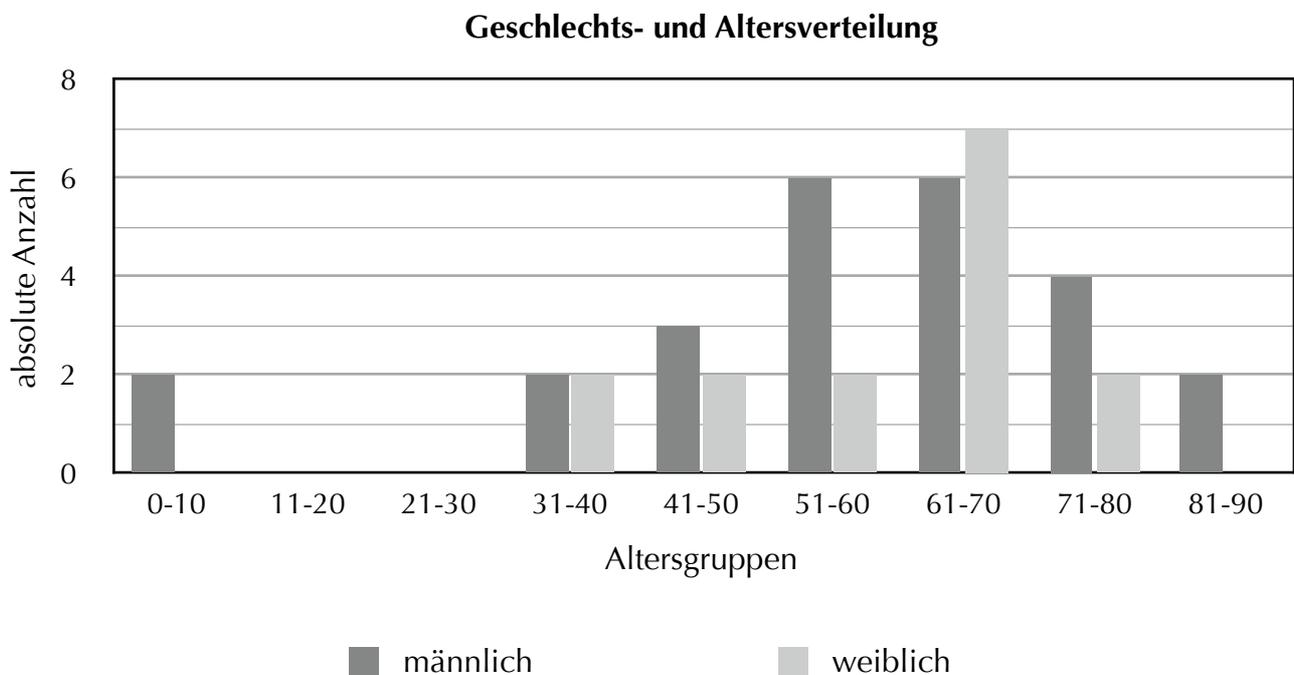
Alle Tests waren zweiseitig. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Patientenkollektiv

Alle Ergebnisse beziehen sich auf das oben beschriebene konsekutive Studienkollektiv von 40 Patienten mit insgesamt 48 KSK. Es zeigte sich eine relative Gleichverteilung hinsichtlich Alter und Geschlecht in Form einer Normalverteilung mit Häufigkeitsmaximum in der Gruppe der 61- bis 71-jährigen. (Abbildung 3)

**Abbildung 3:** Darstellung der Geschlechts- und Altersverteilung (x-Achse, Altersgruppen in Jahren; y-Achse, absolute Häufigkeit)



#### 3.2. Endgültige Diagnosen/Referenzstandard

Für alle Patienten konnte im Rahmen des Truth-Panel-Entscheids eine endgültige Diagnose getroffen werden. Als Referenzstandard diente bei 24/48 (50,0 %) der KSK eine Operation und bei den anderen 24/48 (50,0 %) Körperregionen histopathologische/mikrobiologische Untersuchungen bzw. die klinische Nachbeobachtung von mindestens 12 Monaten. (Tabelle 4)

**Tabelle 4:** Patientenübersicht/Referenzstandard

PAT ID	SEX	Alter	KSK ID	LOK	R1	R2	R3	TP	RS
1	M	67	1	LWS	0	0	0	0	Follow-Up/MIB
2	M	78	1	K_TEP	1	1	1	1	OP/MIB
3	M	85	1	K_TEP	1	1	1	1	Follow-Up
4	M	70	1	HWS	0	1	0	0	Follow-Up
5	F	61	1	LWS	1	1	0	0	OP/MIB
6	M	32	1	BWS	0	0	0	1	OP/PAT/MIB
7	M	71	1	OSG	0	0	0	0	Follow-Up
8	M	81	1	STERN	1	1	1	1	OP/PAT/MIB
9	M	52	1	HG	1	1	1	1	OP/PAT
10	W	71	1	KG	1	1	1	1	OP
11	W	40	1	OSG	0	1	1	0	OP
12	W	42	1	HG	1	1	1	1	OP/PAT/MIB
			2	FUß	1	1	1	1	Follow-Up
			3	FUß	1	1	1	1	Follow-Up
13	W	48	1	BWS	0	1	0	0	Follow-Up/MIB
			2	HWS	0	1	0	0	Follow-Up/MIB
14	M	58	1	H_TEP	0	0	0	0	OP/PAT
15	M	41	1	KG	1	1	1	0	Follow-Up
16	M	58	1	OSG	1	1	1	1	OP/PAT/MIB
17	M	6	1	FOK	0	0	0	0	Follow-Up
18	M	65	1	K_TEP	0	0	0	0	OP/PAT/MIB
19	M	50	1	HWS	0	0	0	0	Follow-Up
19	M	50	2	BWS	0	1	0	0	Follow-Up
20	F	69	1	LWS	0	1	0	0	OP
21	F	59	1	LWS	1	1	1	1	Follow-Up
22	F	64	1	K_TEP	1	1	1	1	OP/PAT/MIB
23	M	10	1	TIBIA	0	0	0	0	OP/PAT/MIB
24	M	68	1	K_TEP	1	1	1	1	OP/MIB
25	F	62	1	RIPPE	0	0	1	0	Follow-Up
26	F	72	1	SCHUL	0	0	0	0	OP
			2	KOPF	0	0	0	0	Follow-Up
27	M	38	1	LWS	0	0	0	0	Follow-Up
28	F	39	1	K_TEP	1	1	1	0	OP/PAT/MIB
29	M	41	1	LWS	1	1	1	1	OP
30	F	68	1	CLAV	0	0	0	1	OP/PAT/MIB
			2	KG	0	1	0	1	OP/MIB
31	M	60	1	HG	0	1	0	0	Follow-Up
32	M	66	1	OSG	1	1	1	0	Follow-Up
33	F	68	1	HG	0	0	0	0	OP/MIB
34	M	57	1	HaG	1	1	0	0	Follow-Up
35	M	72	1	HG	0	0	0	0	OP/MIB
			2	RIPPE	0	0	0	0	Follow-Up
36	M	70	1	S_TEP	1	1	1	1	OP/MIB
37	F	54	1	K_TEP	1	1	0	0	OP/MIB
38	M	54	1	H_TEP	0	1	0	0	Follow-Up
39	F	62	1	FOK	0	0	0	0	Follow-Up
40	M	79	1	LWS	0	0	0	0	Follow-Up
			2	KG	1	1	1	0	Follow-Up

PATID, Patientenidentifikation; Sex, Geschlecht; KSKID, Läsionsidentifikation; LOK, Lokalisation; R1-3, Reader 1 bis 3, TP, Truth-Panel; RS, Referenzstandard; F=feminin; M=maskulin; 0=negativ; 1=positiv; HG, Hüftgelenk; KG, Kniegelenk; OSG, oberes Sprunggelenk; CLAV, Clavicula; STERN, Sternum; HaG, Handgelenk; SCHUL, Schulter; FOK, Fokussuche; HWS, Halswirbelsäule; BWS, Brustwirbelsäule; LWS, Lendenwirbelsäule; K\_TEP, Knie-Totalendoprothese; H\_TEP, Hüft-Totalendoprothese; S\_TEP, Schulter-Totalendoprothese; OP, Operation; PAT, Pathologie; MIB, Mikrobiologie

Bei 14/40 (35,0 %) Patienten bzw. 17/48 (35,4 %) KSK wurde ein infektiöser Prozess durch das Truth-Panel bestätigt (Knie-TEP, n=4; Schulter-TEP, n=1; Kniegelenk, n=2; Hüftgelenk, n=2; Sprunggelenk, n=1; Wirbelsäule, n=3; andere Lokalisationen, n=4). (Tabelle 5) Die restlichen 26/40 (65,0 %) Patienten bzw. 31/48 (64,6 %) Körperregionen wurden vom Truth-Panel als negativ eingestuft. Eine Infektion war nicht ursächlich für die im Einzelfall vorliegende Symptomatik.

**Tabelle 5:** Lokalisation infektiöser Läsionen nach Truth-Panel-Entscheid

Peripheres Skelett		Achsen skelett		Endoprothese		Ganzkörper/ Fokussuche
Hüftgelenk	2	LWS	2	Knie-TEP	4	
Kniegelenk	2	BWS	1	Schulter-TEP	1	
Fuß	2	Rippe/Sternum	1			
Sprunggelenk	1					
Schlüsselbein	1					
<b>Gesamt</b>	<b>8</b>		<b>4</b>		<b>5</b>	<b>0</b>

### 3.3. Gegenüberstellung der allgemeinen statistischen Parameter aus Blinded-Read und klinischem Verlauf unter Betrachtung des Gesamtkollektivs

#### 3.3.1. Blinded-Read

Für alle drei Reader konnte im Mittel eine Sensitivität von 84,3 %, eine Spezifität von 69,9 % und eine Korrektheit von 75,0 % berechnet werden. Der positiv- (PPV) und negativ prädiktive Wert (NPV) betragen jeweils 62,2 % und 89,0 %.

Die Interobserver-Vergleiche wiesen eine mittlere Übereinstimmungsrate von 81,9 % auf. Der Fleiss'  $\kappa$  Wert von 0,639 entsprach einer *beachtlichen* (0,61-0,80) Übereinstimmung nach Landis und Koch. (57) (Tabelle 6)

**Tabelle 6:** Ergebnisse des Blinded-Reads - alle klinisch suspekten Körperregionen (n=48)

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	82,4 (56,6-96,2)	77,4 (58,9-90,4)	66,7 (43,0-85,4)	88,9 (70,8-97,7)	79,2 (65,0-89,5)
Reader 2 (95%-KI)	88,2 (63,6-98,5)	51,6 (33,1-69,9)	50,0 (31,3-68,7)	88,9 (65,3-98,6)	64,6 (49,5-77,8)
Reader 3 (95%-KI)	82,4 (56,6-96,2)	80,7 (62,5-92,6)	70,0 (45,7-88,1)	89,3 (71,8-97,7)	81,3 (67,4-91,1)
<b>Gesamt</b>	<b>84,3</b>	<b>69,9</b>	<b>62,2</b>	<b>89,0</b>	<b>75,0</b>
	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>	<b>Durchschnitt</b>	
Übereinstimmung (%)	81,3	89,6	75,0	<b>81,9</b>	
Cohen's κ	0,636	0,787	0,520	x	
Fleiss' κ	x	x	x	<b>0,639</b>	

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; κ, Kappa

### 3.3.2. Klinischer Verlauf (Originalbefunde)

Für die Originalbefunde der Entzündungszintigraphien konnten im Mittel die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Korrektheit mit jeweils 76,5 %, 90,3 %, 81,3 %, 82,4 %, und 87,5 % errechnet werden. (Tabelle 7)

**Tabelle 7:** Gegenüberstellung der allgemeinen statistischen Parameter aus Blinded-Read und klinischem Verlauf - alle klinisch suspekten Körperregionen (n=48)

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
<b>Blinded-Read</b>	82,4	77,4	66,7	88,9	79,2
<b>Originalbefund</b>	76,5	90,3	81,3	82,4	87,5

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert

### 3.4. Subgruppenanalyse

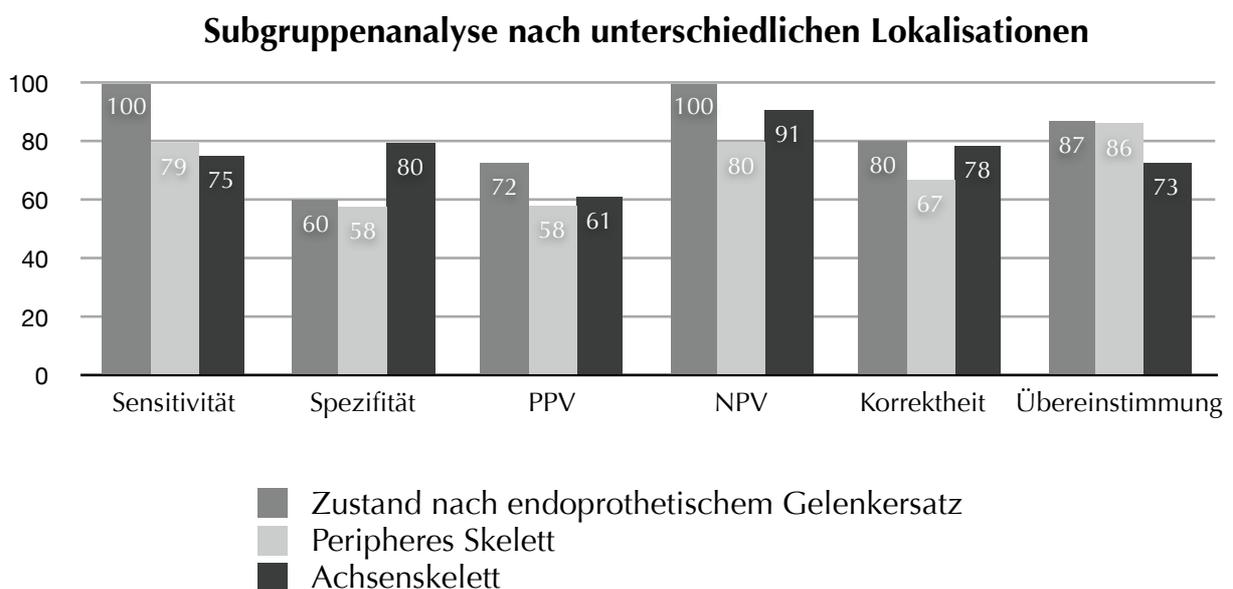
Zur Darstellung von Vor- und Nachteilen der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen des peripheren und axialen Skeletts sowie bei Patienten mit endoprothetischem Gelenkersatz diente eine KSK-basierte Subgruppenanalyse.

Hervorzuheben waren die Werte für Sensitivität und NPV von jeweils 100 % im Hinblick auf den Nachweis einer Protheseninfektion. Auch im peripheren Skelett erreichten sowohl die Sensitivität, als auch der NPV hohe Werte (79,2 % und 79,6 %) im Rahmen der Diagnostik der Osteomyelitis, während im Achsenskelett die Sensitivität auf 75,0 % bei konstant hohem NPV (90,7 %) absank.

Interessanterweise errechneten sich die höchsten Werte für die Spezifität mit 79,5 % im axialen Skelett, wohingegen Fleiss'  $\kappa$  nur 0,38 (*ausreichende Übereinstimmung*) im Vergleich zum peripheren Skelett mit 0,71 (*beachtliche Übereinstimmung*) erreichte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sowohl die Sensitivität als auch der NPV in allen Subgruppen ähnlich gute Werte erzielten, während die Spezifität und der PPV mit Werten von jeweils 57,6 % bis 79,5 % und 58,0 % bis 72,4 % insgesamt geringer ausfielen. (Abbildung 4) (Tabellen 7 bis 9)

**Abbildung 4:** Graphische Darstellung der allgemeinen statistischen Ergebnisse der Subgruppenanalyse (x-Achse, statistische Parameter; y-Achse, relative Häufigkeit in %)



**Tabelle 7:** Ergebnisse des Blinded-Reads - **Zustand nach endoprothetischem Gelenkersatz** (n=10)

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	100 (54,1-100)	60,0 (14,7-94,7)	71,4 (29,0-96,3)	100 (29,2-100)	80,0 (44,4-97,5)
Reader 2 (95%-KI)	100 (54,1-100)	40,0 (5,3-85,3)	62,5 (24,5-91,5)	100 (15,8-100)	70,0 (34,8-93,3)
Reader 3 (95%-KI)	100 (54,1-100)	80,0 (28,4-99,5)	83,3 (35,9-99,6)	100 (39,8-100)	90,0 (55,5-99,8)
<b>Gesamt</b>	<b>100</b>	<b>60,0</b>	<b>72,4</b>	<b>100</b>	<b>80,0</b>
	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>	<b>Durchschnitt</b>	
Übereinstimmung (%)	90,0	90,0	80,0	<b>86,7</b>	
Cohen's κ	0,74	0,78	0,55	x	
Fleiss' κ	x	x	x	<b>0,68</b>	

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; κ, Kappa

**Tabelle 8:** Ergebnisse des Blinded-Reads - **peripheres Skelett** (n=19)

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	75,0 (34,9-96,8)	63,6 (30,8-89,1)	60,0 (26,2-87,8)	77,8 (40,0-97,2)	68,4 (43,5-87,4)
Reader 2 (95%-KI)	87,5 (47,5-99,7)	45,5 (16,8-76,6)	53,9 (25,1-80,8)	83,3 (35,9-99,6)	63,2 (38,4-83,7)
Reader 3 (95%-KI)	75,0 (34,9-96,8)	63,6 (30,8-89,1)	60,0 (26,2-87,8)	77,8 (40,0-97,2)	68,4 (43,5-87,4)
<b>Gesamt</b>	<b>79,2</b>	<b>57,6</b>	<b>58,0</b>	<b>79,6</b>	<b>66,7</b>
	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>	<b>Durchschnitt</b>	
Übereinstimmung (%)	84,2	89,5	84,2	<b>86,0</b>	
Cohen's κ	0,68	0,79	0,68	x	
Fleiss' κ	x	x	x	<b>0,71</b>	

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; κ, Kappa

**Tabelle 9:** Ergebnisse des Blinded-Reads - **Achsenskelett** (n=17)

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	75,0 (19,4-99,4)	92,3 (64,0-99,8)	75,0 (19,4-99,4)	92,3 (64,0-99,8)	88,2 (63,6-98,5)
Reader 2 (95%-KI)	75,0 (19,4-99,4)	53,9 (25,1-80,8)	33,3 (7,5-70,1)	87,5 (47,4-99,7)	58,8 (32,9-81,6)
Reader 3 (95%-KI)	75,0 (19,4-99,4)	92,3 (64,0-99,8)	75,0 (19,4-99,4)	92,3 (64,0-99,8)	88,2 (63,6-98,5)
<b>Gesamt</b>	<b>75,0</b>	<b>79,5</b>	<b>61,1</b>	<b>90,7</b>	<b>78,4</b>
	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>	<b>Durchschnitt</b>	
Übereinstimmung (%)	70,6	88,2	58,8	<b>72,5</b>	
Cohen's κ	0,43	0,67	0,20	x	
Fleiss' κ	x	x	x	<b>0,38</b>	

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; κ, Kappa

### 3.5. „Heiße“ und „kalte“ Läsionen im Achsenskelett

Insgesamt zeigte sich bei 14/17 (82,4 %) der KSK des Achsenskeletts eine pathologische Traceranreicherung (n=5 „heiße“ und n=9 „kalte“ Läsionen).

Für „heiße“ Läsionen ergaben die Werte für Sensitivität und NPV jeweils 100 %, während Spezifität, PPV und Korrektheit 83,3 %, 66,7 % und 86,7 % betragen. Im Vergleich dazu sanken alle Parameter bei der Bewertung „kalter“ Läsionen. Sensitivität, NPV, Spezifität, PPV und Korrektheit erreichten hier jeweils Werte von 66,7 %, 73,0 %, 66,7 %, 65,1 % und 66,7 %. (Tabelle 10)

Im Logit-Model zeigte sich tendenziell eine korrektere Interpretation „heißer“ axialer Läsionen im Vergleich zu „kalten“ Läsionen (p=0,140). Des Weiteren lag eine starke Interobserver-Varianz vor. So war die Differenzierung „heiß/kalt“ für Reader 2 im Chi-Quadrat-Test signifikant (p=0,048), jedoch nicht für Reader 1 (p=0,308) und 3 (p=0,541). Die Ergebnisse des McNemar-Test zeigt Tabelle 11.

**Tabelle 10:** „Heiße“ und „kalte“ Läsionen im Achsen skelett

<b>„heiße“ Läsionen (n=5)</b>					
	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	100 (2,5-100)	100 (39,8-100)	100 (2,5-100)	100 (39,8-100)	100 (47,8-100)
Reader 2 (95%-KI)	100 (2,5-100)	75,0 (19,4-99,4)	50,0 (1,3-98,7)	100 (29,2-100)	80,0 (28,4-99,5)
Reader 3 (95%-KI)	100 (2,5-100)	75,0 (19,4-99,4)	50,0 (1,3-98,7)	100 (29,3-100)	80,0 (28,4-99,5)
<b>Gesamt</b>	<b>100</b>	<b>83,3</b>	<b>66,7</b>	<b>100</b>	<b>86,7</b>
<b>„kalte“ Läsionen (n=9)</b>					
Reader 1 (95%-KI)	66,7 (9,4-99,2)	83,3 (35,9-99,6)	66,7 (9,4-99,2)	83,3 (35,9-99,6)	77,8 (40,0-97,2)
Reader 2 (95%-KI)	66,7 (9,4-99,2)	16,8 (0,4-64,1)	28,6 (3,7-71,0)	50,0 (1,3-98,7)	33,3 (7,5-70,1)
Reader 3 (95%-KI)	66,7 (9,4-99,2)	100 (63,1-100)	100 (15,8-100)	85,7 (42,1-99,6)	88,9 (51,8-99,7)
<b>Gesamt</b>	<b>66,7</b>	<b>66,7</b>	<b>65,1</b>	<b>73,0</b>	<b>66,7</b>

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall

**Tabelle 11:** McNemar-Test - Interobserver-Unterschiede hinsichtlich „heißer“ und „kalter“ Läsionen im Achsen skelett (p-Wert)

	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>
<b>„heiß vs. kalt“</b>	0,013	1,000	0,013

### 3.6. Auswertung der untersuchten Kofaktoren

#### 3.6.1 Intensitätsänderung der Traceranreicherung über die Zeit

Daten zur Analyse der Bedeutung der Änderung der Traceranreicherung über die Zeit (Aufnahme nach 4 vs. 24 Stunden) existierten für 39/48 (81,3 %) aller KSK unter Ausschluss

von 9 „kalten“ Läsionen.

Im Blinded-Read wurden bei durchschnittlich 12/39 (30,8 %) der Läsionen eine Zunahme der Traceranreicherung über die Zeit beobachtet. Bei den restlichen 27/39 (69,2 %) KSK zeigte sich entweder eine identische bzw. abnehmende Intensität. (Tabelle 12) Keine Untersuchung mit einem negativen 4-Stunden-Scan zeigte in den 24-Stunden-Aufnahmen einen positiven Befund.

**Tabelle 12:** Statistische Verteilung der Angaben über die Änderung der Traceranreicherung über die Zeit aus dem Blinded-Read

	Reader 1	Reader 2	Reader 3	Gesamt	Relativ
<b>Abnahme/identisch</b>	25	28	28	81	69,8 %
<b>Zunahme</b>	14	11	11	36	30,8 %

Bei KSK mit identischer bzw. abnehmender Intensität berechneten sich die Werte für Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Korrektheit mit jeweils 75,5 %, 78,4 %, 53,3 %, 92,3 % und 78,9 %. Für Läsionen mit zunehmender Intensität ergaben die statistischen Parameter entsprechend 93,3 %, 40,0 %, 66,8 %, 91,7 % und 71,0 %. Im Vergleich der Performance der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Korrektheit) von Aufnahmen mit abnehmender/identischer Traceranreicherung und Aufnahmen mit zunehmender Intensität zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. (Tabelle 13) Im Logit-Model offenbarte sich ebenfalls keine statistische Signifikanz hinsichtlich richtiger Befundung und der Änderung der Traceranreicherung über die Zeit ( $p=0,398$ ).

**Tabelle 13:** Aussagekraft der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie im Vergleich von Aufnahmen mit abnehmender/identischer Traceranreicherung und Aufnahmen mit zunehmender Intensität

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	Korrektheit (%)
<b>Abnahme/identisch</b>	75,5	78,4	53,3	92,3	78,9
<b>Zunahme</b>	93,3	40,0	66,8	91,7	71,0

Bei 16/28 (57,1 %) aller szintigraphisch „heißen“ Läsionen konnten ausführliche Daten über eine im klinischen Verlauf durchgeführte mikrobiologische Untersuchung eruiert werden. Hier zeigte sich, dass nur bei 3/8 (37,5 %) der Proben aus Läsionen mit abnehmender bzw. identischer Tracerakkumulation ein positiver Keimnachweis geführt werden konnte. Im Vergleich dazu wurden bei 5/8 (62,5 %) der aus Läsionen mit szintigraphisch zunehmender Traceranreicherung gewonnenen Proben Mikroorganismen nachgewiesen. Das logistische Regressionsmodell zeigte hier einen direkten signifikanten Zusammenhang zwischen der Zunahme der Tracerakkumulation über die Zeit und der Evidenz von Mikroorganismen ( $p=0,021$ ).

### 3.6.2. Bildqualität

Bezug nehmend auf die gewählte 5-Punkte-Skala zur Einschätzung der Bildqualität wurden im Blinded-Read in einer KSK-basierten Evaluation folgende Werte für die Aufnahmen nach 4 Stunden ermittelt: 0,0 % *nicht auswertbar*, 1,4 % *schlecht*, 11,1 % *mittel*, 38,9 % *gut*, 48,6 % *sehr gut*. Für die Spätaufnahmen nach 24 Stunden fielen die Werte auf: 0,0 % *nicht auswertbar*, 18,1 % *schlecht*, 30,4 % *mittel*, 25,4 % *gut*, 26,1 % *sehr gut*. (Tabelle 14)

**Tabelle 14:** Angaben über die Bewertung der Bildqualität der Aufnahmen nach 4 und 24 Stunden im Blinded-Read

Aufnahmen nach 4 Stunden	nicht auswertbar = 1	schlecht = 2	mittel = 3	gut = 4	sehr gut = 5
<b>Reader 1</b>	0,0 %	2,1 %	4,2 %	20,8 %	72,9 %
<b>Reader 2</b>	0,0 %	2,1 %	10,4 %	54,2 %	33,3 %
<b>Reader 3</b>	0,0 %	0,0 %	18,8 %	41,7 %	39,6 %
<b>Gesamt</b>	<b>0,0 %</b>	<b>1,4 %</b>	<b>11,1 %</b>	<b>38,9 %</b>	<b>48,6 %</b>

Aufnahmen nach 24 Stunden	nicht auswertbar = 1	schlecht = 2	mittel = 3	gut = 4	sehr gut = 5
<b>Reader 1</b>	0,0 %	4,3 %	4,3 %	19,6 %	71,7 %
<b>Reader 2</b>	0,0 %	37,0 %	47,8 %	15,2 %	0,0 %
<b>Reader 3</b>	0,0 %	13,0 %	39,1 %	41,3 %	6,5 %
<b>Gesamt</b>	<b>0,0 %</b>	<b>18,1 %</b>	<b>30,4 %</b>	<b>25,4 %</b>	<b>26,1 %</b>

Beim Vergleich von Aufnahmen mit eher schlechter Bildqualität (1, 2 und 3) und Aufnahmen mit guter bis sehr guter Bildqualität (4 und 5) zeigten sich sowohl bei der Effektivität der Szintigraphie (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Korrektheit) (Tabelle 15), als auch im Logit-Model keine signifikanten Unterschiede zwischen richtigen Befunden und der Bildqualität in den Aufnahmen nach 4 Stunden ( $p=0,793$ ) bzw. 24 Stunden ( $p=0,617$ ).

**Tabelle 15:** Effektivität der Entzündungsszintigraphie im Vergleich von Aufnahmen eher schlechter Bildqualität (1, 2 und 3) und Aufnahmen mit guter bis sehr guter Bildqualität (4 und 5)

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	Korrektheit (%)
<b>Aufnahmen nach 4 Stunden: 1,2,3</b>	100	70,8	33,3	100	74,1
<b>Aufnahmen nach 4 Stunden: 4,5</b>	83,3	69,3	64,2	87,0	74,6
<b>Aufnahmen nach 24 Stunden: 1,2,3</b>	95,8	62,3	34,3	97,8	67,2
<b>Aufnahmen nach 24 Stunden: 4,5</b>	73,1	68,1	64,4	75,8	70,3

### 3.6.3. Sicherheit der Diagnose

Die Durchschnittlichen Angaben aller 3 Reader hinsichtlich der subjektiven Sicherheit der Diagnose ergaben: 1,4 % *gar nicht sicher*, 9,0 % *wenig sicher*, 20,2 % *mäßig sicher*, 35,4 % *relativ sicher* und 34,1 % *absolut sicher*. (Tabelle 16)

In allen 3 Subgruppen wurden annähernd gleiche Resultate erzielt. Tendenziell zeigte sich die im Durchschnitt höchste Sicherheit der Diagnose bei den Patienten mit Endoprothesen und die niedrigste Sicherheit der Diagnose bei den KSK des Achsenskeletts.

Der McNemar-Test wies signifikante Interobserver-Unterschiede durch Vergleich der zusammengefassten Werte (entsprechend der Einteilung der 5-Punkte-Skala) „1 bis 3“ und „4 bis 5“ jeweils zwischen Reader 1 und 3, sowie Reader 2 und 3 nach. (Tabelle 17)

**Tabelle 16:** Sicherheit der Diagnose im Blinded-Read

	gar nicht sicher = 1	wenig sicher = 2	mäßig sicher = 3	relativ sicher = 4	absolut sicher = 5
<b>Reader 1</b>	0,0 %	6,3 %	16,7 %	37,5 %	39,6 %
<b>Reader 2</b>	0,0 %	10,4 %	12,5 %	45,8 %	31,3 %
<b>Reader 3</b>	4,2 %	10,4 %	31,3 %	22,9 %	31,3 %
<b>Gesamt</b>	<b>1,4 %</b>	<b>9,0 %</b>	<b>20,2 %</b>	<b>35,4 %</b>	<b>34,1 %</b>

**Tabelle 17:** McNemar-Test - Interobserver-Unterschiede hinsichtlich der Sicherheit der Diagnose (p-Wert)

	Reader 1 und 2	Reader 1 und 3	Reader 2 und 3
<b>„1 bis 3“ vs. „4 bis 5“</b>	1,000	0,007	0,007

### 3.6.4. Einfluss von zusätzlichen SPECT-Aufnahmen auf die diagnostische Wertigkeit der Tc-99-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie

Bei 24/48 (50,0 %) der KSK wurden zusätzlich zu den planaren Ganzkörper a. p. Aufnahmen 16-24 Stunden nach Tracerapplikation Schnittbilder in Form von SPECT-Aufnahmen aufgezeichnet. Hier zeigte sich insgesamt ein signifikanter Vorteil der kombinierten Bildgebung im Nachweis entzündlicher Prozesse des Bewegungsapparates (p=0,034). (Tabelle 18)

**Tabelle 18:** Vergleich der diagnostischen Effektivität mit und ohne zusätzlicher SPECT

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)	Korrektheit (%)
<b>mit SPECT</b>	100	79,0	63,5	100	83,3
<b>ohne SPECT</b>	77,8	55,6	63,7	71,7	66,7

### 3.6.5. Einfluss einer laufenden Antibiotikatherapie auf die Aussagekraft der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie

Zum Zeitpunkt der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie erhielten 20 Patienten mit insgesamt 25 KSK eine Antibiotikatherapie. Bei den 20 Patienten mit insgesamt 23 KSK ohne antibiotische Behandlung errechneten sich die Werte für Sensitivität und NPV mit jeweils 100 %, wohingegen beide Parameter in der Patientengruppe mit laufender Antibiotikatherapie auf jeweils 77,8 % und 77,3 % sanken. Die Spezifität, der PPV und die Korrektheit zeigten vergleichbare Resultate in beiden Patientengruppen. Fleiss'κ sank von 0,84 in der Gruppe mit Antibiotikatherapie auf 0,43 in der Gruppe ohne antibiotische Behandlung. (Tabelle 19 und 20)

Im Logit-Model (richtig/falsch vs. Antibiotikatherapie) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Antibiotikatherapie (p=0,541).

**Tabelle 19:** Ergebnisse des Blinded-Reads - Patienten **mit** Antibiotikatherapie

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	75,0 (42,8-94,5)	69,2 (38,6-90,9)	69,2 (38,6-90,9)	75,0 (42,8-94,5)	72,0 (50,6-87,9)
Reader 2 (95%-KI)	83,3 (51,6-97,9)	61,5 (31,6-86,1)	66,7 (38,4-88,2)	80,0 (44,4-97,5)	72,0 (50,6-87,9)
Reader 3 (95%-KI)	75,0 (42,8-94,5)	76,9 (46,2-95,0)	75,0 (42,8-94,5)	76,9 (46,2-95,0)	76,0 (54,9-90,6)
<b>Gesamt</b>	<b>77,8</b>	<b>69,2</b>	<b>70,3</b>	<b>77,3</b>	<b>73,3</b>
	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>	<b>Durchschnitt</b>	
Übereinstimmung (%)	92,0	96,0	88,0	<b>92,0</b>	
Cohen's κ	0,84	0,92	0,76	x	
Fleiss' κ	x	x	x	<b>0,84</b>	

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; κ, Kappa

**Tabelle 20:** Ergebnisse des Blinded-Reads - Patienten **ohne** Antibiotikatherapie

	<b>Sensitivität (%)</b>	<b>Spezifität (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>	<b>Korrektheit (%)</b>
Reader 1 (95%-KI)	100 (54,1-100)	81,3 (54,4-96,0)	62,5 (24,5-91,5)	100 (78,2-100)	87,5 (67,6-97,3)
Reader 2 (95%-KI)	100 (54,1-100)	43,8 (19,8-64,9)	35,7 (12,8-64,9)	100 (59,0-100)	57,1 (34,0-78,2)
Reader 3 (95%-KI)	100 (54,1-100)	87,5 (61,7-98,5)	71,4 (29,0-96,3)	100 (79,4-100)	90,5 (69,6-98,8)
<b>Gesamt</b>	<b>100</b>	<b>70,8</b>	<b>56,6</b>	<b>100</b>	<b>77,8</b>
	<b>Reader 1 und 2</b>	<b>Reader 1 und 3</b>	<b>Reader 2 und 3</b>	<b>Durchschnitt</b>	
Übereinstimmung (%)	71,4	85,7	57,1	<b>71,4</b>	
Cohen's κ	0,47	0,69	0,23	x	
Fleiss' κ	x	x	x	<b>0,43</b>	

PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; 95%-KI, 95%-Konfidenzintervall; κ, Kappa

### 3.7. Humane Anti-Maus-Antikörper (HAMA)

Die aktuell von der EMA geforderte routinemäßige HAMA-Titer-Bestimmung vor Applikation von Tc-99m-Besilesomab war zum Zeitpunkt der Durchführung der untersuchten Entzündungszintigraphien nicht verpflichtend, so dass qualitative und quantitative Daten über die Induktion von HAMAs in unserem Kollektiv retrospektiv nicht akquiriert werden konnten.

Eine anaphylaktische Reaktion durch Injektion von Tc-99m-Besilesomab als mögliche Folge positiver HAMA-Titer wurde in unserem Patientenkollektiv zu keinem Zeitpunkt beobachtet.

### 3.8. Einfluss der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie auf die Therapieentscheidung

Der Befund der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie hatte bei jeweils 27/40 (67,5 %) der Patienten bzw. 29/48 (60,4 %) der KSK direkten Einfluss auf die Therapieentscheidung. Bei 11 Körperregionen wurde die Indikation zur Operation gestellt

(chirurgische Wundtoilette/Explantation osteosynthetischen/endoprothetischen Materials, n=3; Implantation einer Hüft-TEP nach septischer Explantation (Girdlestone-Situation), n=2; chirurgische Revision einer Knie-TEP, n=3; operative Sanierung einer Spondylodiszitis, n=1; Implantation einer Schulter-TEP nach septischer Explantation, n=2). (Fallbeispiele siehe Abbildungen 5 und 6) Die Durchführung eines rein konservativen Therapieregimes war bei 15 KSK indiziert (Verzicht auf invasive Maßnahmen, n=13; hyperbare Sauerstofftherapie, n=1; Überweisung an eine Schmerzambulanz auf Grund fehlender somatischer Befunde, n=1). Die Durchführung invasiver Diagnostik war im Hinblick auf 3 Regionen impliziert (Biopsie von Weichgewebe (Hüfte, n=1; Wirbelsäule, n=1), arthroskopische Abklärung einer fraglichen Infektion des Sprunggelenks vor Implantation einer OSG-TEP, n=1).

Die retrospektive Evaluation durch das Truth-Panel zeigte, dass in 89,7 % der KSK die korrekte Empfehlung sowohl für die konservative Therapie als auch die chirurgische Intervention gegeben werden konnte.

Bei der chirurgischen Revision einer Knie-TEP zeigte sich intraoperativ ein fester Prothesensitz ohne histopathologische Anzeichen einer Osteomyelitis bzw. mikrobiologischen Nachweis von Bakterien, trotz szintigraphisch dringendem Verdacht auf einen akut entzündlichen Prozess im Bereich der Knie-TEP sowohl tibial- als auch femoralseitig.

Bei drei szintigraphisch fraglichen/uneindeutigen Befunden wurde die Empfehlung zur Durchführung invasiver Diagnostik ausgesprochen. Diese stellte sich in zwei von drei Fällen als falsch positiv heraus. Zum einen zeigte eine präoperative (vor geplanter Implantation einer TEP des oberen Sprunggelenks) durchgeführte Arthroskopie keine entzündlichen Veränderungen und zum anderen war die Biopsie eines Brustwirbelkörpers unauffällig.

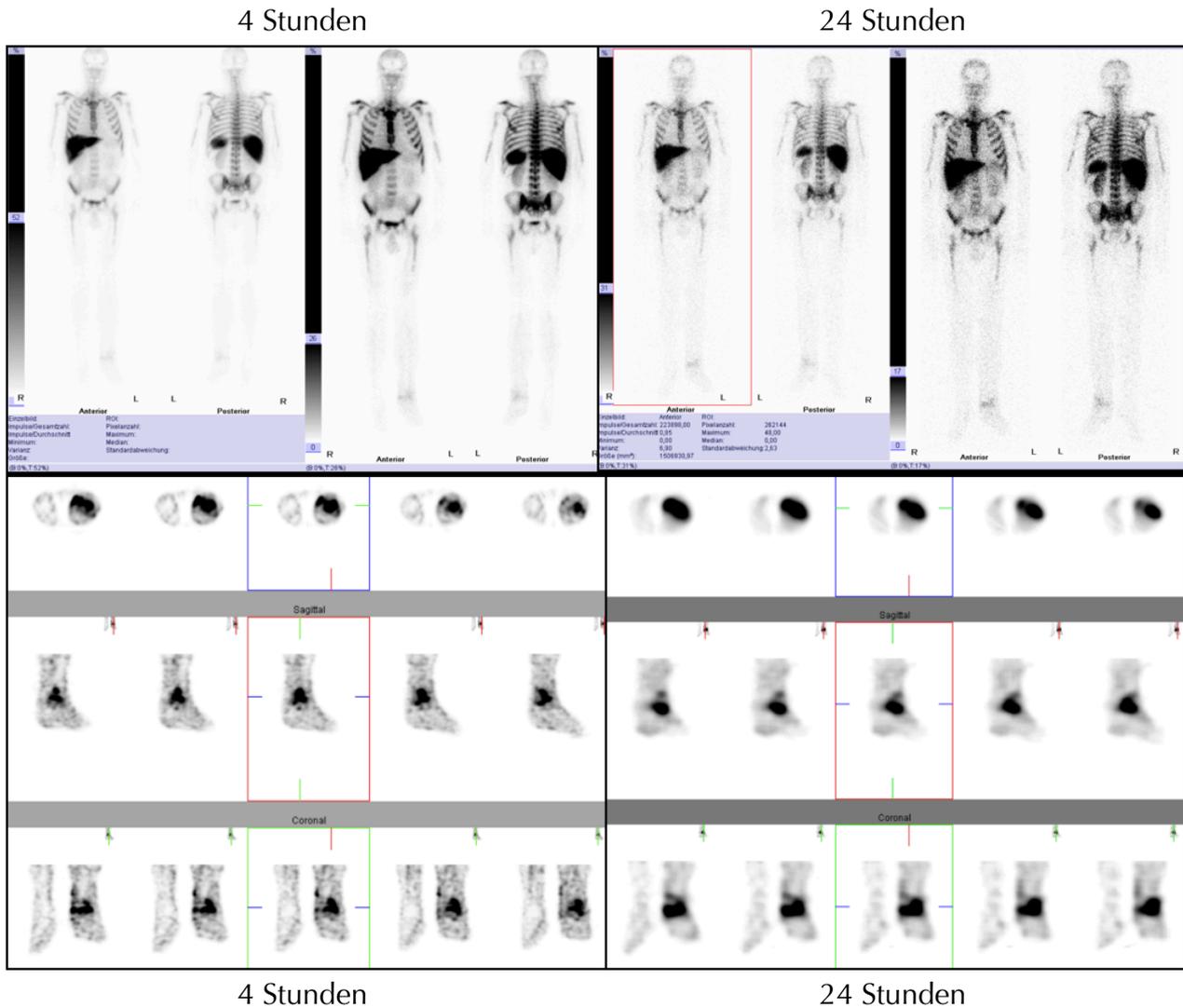
Es existierte ein falsch negativer Befund. Bei dem Patienten musste eine periclavikuläre Infektion chirurgisch debridiert werden.

Eine Übersicht über die Änderung der Therapieentscheidung gibt Tabelle 21.

**Abbildung 5:** 70-jähriger Patient mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung 13 Monate nach Implantation einer inversen Schulter-TEP links; CRP zum Zeitpunkt der Entzündungsszintigraphie 26 mg/dl, Leukozyten im mittleren Normbereich; oben links: konventionelles Röntgen true a. p. linkes Schultergelenk, Trümmerfraktur des linken Humeruskopfes; oben rechts: konventionelles Röntgen a. p. linkes Schultergelenk, Z. n. Implantation einer inversen Schulter-TEP links, periprothetischer Lythesaum im Schaftbereich; unten links und rechts: planare Ganzkörper a. p. Aufnahmen nach jeweils 4 und 24 Stunden (710 MBq Tc-99m-Besilesomab), periprothetische Positivität linkes Schultergelenk zunehmender Intensität, dringender V. a. akut entzündlichen Prozess; intraoperativ zeigte sich das Bild einer Low-grade-Infektion mit entzündlich veränderter Muskulatur, septisch gelockerter Humeruskomponente und weißlichem Granulationsgewebe unter der Glenosphäre; der Nachweis zweier Arten von *S. epidermidis* konnte mikrobiologisch geführt werden.



**Abbildung 6:** 58-jähriger Patient mit chronischem Infekt des linken OSG bei Z. n. osteosynthetischer Versorgung einer offenen Weber-B-Fraktur; oben: planare Ganzkörper a. p. Aufnahmen nach jeweils 4 (links) und 24 (rechts) Stunden (720 MBq Tc-99m-Besilesomab), akut granulozytärer Prozess linkes Sprunggelenk zunehmender Intensität; unten: SPECT der Füße nach jeweils 4 (links) und 24 (rechts) Stunden, akut granulozytärer Prozess linkes oberes Sprunggelenks mit lateraler Betonung und im Bereich des Malleolus medialis auf Hautniveau; das osteosynthetische Material wurde operativ entfernt, mikrobiologischer Nachweis von *S. aureus* und *Bacillus licheniformis*.



**Tabelle 21:** Einfluss der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates

<b>Therapieeinfluss</b>	<b>Beschreibung</b>	<b>Korrektheit</b>	
<b>Operation</b>	chirurgische Wundtoilette/Explantation osteosynthetischen/endoprothetischen Materials	3/3	100 %
	Implantation einer Hüft-TEP nach septischer Explantation (Girdlestone-Situation)	2/2	100 %
	chirurgische Revision einer Knie-TEP	2/3	66 %
	operative Sanierung einer Spondylodiszitis	1/1	100 %
	Implantation einer Schulter-TEP nach septischer Explantation	2/2	100 %
<b>Gesamt</b>		<b>10/11</b>	<b>91 %</b>
<b>Konservative Therapie</b>	Verzicht auf invasive Maßnahmen	13/13	100 %
	hyperbare Sauerstofftherapie	1/1	100 %
	Überweisung an eine Schmerzambulanz auf Grund fehlender somatischer Befunde	1/1	100 %
<b>Gesamt</b>		<b>15/15</b>	<b>100 %</b>
<b>invasive Diagnostik</b>	Biopsie (Hüfte, n=1; Wirbelsäule, n=1)	1/2	50 %
	arthroskopische Abklärung einer fraglichen Infektion des Sprunggelenks vor Implantation einer OSG-TEP	0/1	0 %
<b>Gesamt</b>		<b>1/3</b>	<b>33 %</b>
<b>kein Therapieeinfluss</b>		18/19	95 %

## 4. Diskussion

### 4.1. Stellenwert der herkömmlichen apparativen Diagnostik im Nachweis muskuloskelettaler Infektionen

#### 4.1.1. Laborchemische Entzündungsparameter

Neben der Bestimmung klassischer Entzündungsparameter wie CRP, Leukozyten und BSG wird immer häufiger der Stellenwert von Interleukin-6 (IL-6), Procalcitonin und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bei muskuloskelettalen/periprothetischen Infektionen diskutiert. Eine aktuelle prospektive Studie von Bottner et al. (23) unter Einschluss von 78 Patienten mit Revisionsarthroplastik (21 septische und 57 aseptische Prothesenwechsel) zeigte, dass eine Erhöhung von CRP ( $> 3,2$  mg/dl) bzw. IL-6 ( $> 12$  pg/ml) die höchste Sensitivität (95 %) im Nachweis muskuloskelettaler Infektionen aufweist. Procalcitonin ( $> 0,3$  ng/ml) und TNF- $\alpha$  ( $> 40$  ng/ml) sind hingegen sehr spezifische Entzündungsparameter (98 % und 94 %). Somit bietet sich die Bestimmung von CRP und IL-6 als laborchemische Screeningmethode zur Identifizierung einer Protheseninfektion an, die durch die Bestimmung von Procalcitonin und TNF- $\alpha$  spezifiziert werden kann.

Trotz der unumstrittenen Bedeutung der Entzündungsparameter liefern sie nur den allgemeinen Beweis für die Präsenz eines entzündlichen Prozesses, dessen weitere Abklärung bildgebender Verfahren bedarf.

#### 4.1.2. Konventionelles Röntgen, CT, MRT

Die sichere Diagnose einer Osteomyelitis verlangt oft mehr als ein bildgebendes Verfahren. Das konventionelle Röntgen verbleibt nach wie vor das „first-line“ Diagnostikum. Strukturelle Veränderungen in Form von periostalen Abhebungen, Ossifikationen oder fleckigen Osteolysen können, wenn auch mit zeitlichem Verzug, sicher nachgewiesen werden. Ein knöcherner Infekt muss für gewöhnlich 2 bis 3 Wochen persistieren, um auf der konventionellen Röntgenaufnahme, bedingt durch einen signifikanten Verlust der Knochendichte, sichtbar zu werden. (58) Bei der Beurteilung der chronischen Osteomyelitis sind die Befunde der konventionellen Röntgenaufnahme häufig unspezifisch.

Auch die CT basiert auf der Darstellung oben genannter knöcherner Veränderungen und ist deshalb in den frühen Stadien einer Osteomyelitis wenig aussagekräftig. Ein besonderer Stellenwert obliegt der CT in der Visualisierung von Knochensequestern.

Die MRT erreicht aus der Gruppe der morphologisch bildgebenden Modalitäten die höchste Sensitivität und Spezifität für die Detektion einer Osteomyelitis, wenn auch mit Einschränkungen bei chronischen Affektionen und im Hinblick auf Metallimplantate, die zum einen eine absolute Kontraindikation zur Durchführung der Untersuchung darstellen können oder zum anderen die Bilddaten auf Grund von Metallartefakten in ihrer Aussagekraft deutlich einschränken. (26,59)

#### **4.1.3. Dreiphasen-Skelettszintigraphie**

Die Dreiphasen-Skelettszintigraphie mit Tc-99m markierten knochenaffinen Bisphosphonaten (Hydroxymethylenbisphosphonat (HDMP), Hydroxyethylenbisphosphonat (HEDP), Methylendiphosphonat (MDP) oder Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure (DPD)) ist eine etablierte funktionelle Bildgebung zur Darstellung des Knochenstoffwechsels und war vor der Entwicklung der spezifischeren Entzündungsszintigraphien die Standard-Methode in der Diagnostik der Osteomyelitis. Veränderungen des Stoffwechsels spielen jedoch bei fast allen Knochenaffektionen eine große Rolle. (60) Dies erklärt die hohe Sensitivität der Dreiphasen-Skelettszintigraphie (80 %) und bedingt gleichzeitig die geringe Spezifität (50 %). (61)

#### **4.2. Patientenkollektiv**

Der Vergleich mit anderen veröffentlichten Studien zeigt, dass die hier untersuchte Kollektivgröße in etwa der vergleichbarer Untersuchungen entspricht. (Tabelle 22) Es liegen aktuell nur wenige Daten prospektiv multizentrischer Studien mit größeren Fallzahlen ( z. B. prospektiv, randomisierte, open-label, Phase III Multicenter-Studie AG-PH3 von Richter et al. (45) mit 119 Patienten; Zulassungsstudie für Besilesomab) vor.

Im gegenwärtigen Kollektiv wurde bei 14/40 (35,0 %) der Patienten bzw. 17/48 (35,4 %) der KSK eine Infektion des muskuloskelettalen Systems durch das Truth-Panel bestätigt. Als eine Erklärung für die hohe Rate an Entzündungsszintigraphien ohne pathologische Auffälligkeiten sehen wir zum einen die relativ hohe Zahl an Patienten, bei denen die Szintigraphie zum

Ausschluss eines persistierenden infektiösen Prozesses indiziert war (Hüfte, n=3; Schulter, n=1; Knöchel, n=1) und zum anderen die hohe Rate an Patienten mit ausgesprochen langwierigen klinischen Verläufen und bis dato, trotz leitliniengerechter Ausschöpfung aller konventionellen diagnostischen Methoden, ergebnislosen Untersuchungen, bei denen letztlich keine somatische Erklärung der Beschwerden gefunden werden konnte (n=17 KSK). Jedoch erwies sich die Präsenz eines solch ausgewogenen Kollektivs für die statistischen Analysen auf Grund der Gleichverteilung richtig positiver und richtig negativer Befunde als vorteilhaft.

Hinsichtlich des hohen NPV (89,0 %), der hohen Sensitivität (84,3 %) und der oben genannten Ergebnisse möchten wir auf die große Bedeutung der Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab für den Ausschluss infektiöser Prozesse des muskuloskelettalen Apparates hinweisen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang der präoperative Ausschluss einer persistierenden Infektion vor erneutem endoprothetischen Gelenkersatz im Rahmen des 2-zeitigen Prothesenwechsels nach septischer Explantation.

#### **4.3. Vergleich mit anderen Studien**

Die Ergebnisse früher publizierter Studien zeigen, dass die Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab ein relativ hohes Diskriminierungsvermögen in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates mit und ohne Endoprothesen aufweist. Eine detaillierte Auflistung zeigt Tabelle 22. Typischerweise berichtete Werte über Sensitivität und Spezifität schwanken zwischen 70 % und 90 % (45) und sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie.

**Tabelle 22:** Übersicht über die diagnostische Performance der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigrafie bei unterschiedlichen Indikationsgebieten

Indikation	N	Studiendesign	Blinded-Read	Se %	Sp %	PPV %	NPV %	Ko %	Referenz
periphere OM	119	prospektiv	Ja	76	69	-	-	-	Richter et al. (45)
	55	prospektiv	-	94	57	-	-	-	Rüther et al. (66)
	20	prospektiv	Ja	89	64	67	88	75	Hotze 1992 (67)
	258	Meta-Analyse	-	82	80	-	-	83	Signore et al. (31)
periphere/axiale OM	58	retrospektiv	-	89	64	-	-	-	Seybold et al. (39)
	57	-	-	88	92	94	85	89	Kroiss et al. (68)
	287	Meta-Analyse	-	79	76	-	-	-	Pakos et al. (64)
axiale OM	81	retrospektiv	Nein	100	0	50	0	50	Gratz et al. (69)
posttraumatische OM	18	retrospektiv	Ja	77	50	58	71	61	Kaim et al. (70)
	27	prospektiv	Ja	95	75	91	86	90	Horger et al. (71)
chronische OM	24	prospektiv	Ja	85	73	79	80	79	Kaim et al. (72)
	17	-	-	100	100	-	-	-	Sciuk et al. (73)
chron. periphere OM	36	prospektiv	Ja	91	85	-	-	89	Guhlmann et al. (74)
chron. zentrale OM	15	prospektiv	Ja	85	60	-	-	77	Guhlmann et al. (74)
Protheseninfektion	106	prospektiv	Ja	82	93	95	76	86	Reuland et al. (62)
	57	prospektiv	Nein	67	75	-	-	-	Boubaker et al. (75)
	45	retrospektiv	Ja	100	82	83	100	91	Kordelle et al. (76)
	43	prospektiv	Ja	89	84	80	91	86	Sciuk et al. (77)
	28	prospektiv	Ja	86	79	80	85	82	Klett et al. (78)
	26	retrospektiv	Ja	100	80	81	100	89	Klett et al. (79)
	186	Meta-Analyse	-	87	79	-	-	-	Pakos et al. (65)

N, Anzahl der Patienten; OM, Osteomyelitis; Se, Sensitivität; Sp, Spezifität, PPV, positiv prädiktiver Wert; NPV, negativ prädiktiver Wert; Ko, Korrektheit

Reuland et al. (62) führte eine größere Untersuchung unter Einschluss von 106 Patienten mit suspekten peripheren Knocheninfektionen nach operativem Eingriff durch. Unter verblindeten Bedingungen war die Sensitivität am Unterschenkel am höchsten (100 %), gefolgt von Oberschenkel (85 %), Knie (70 %) und Hüfte (69 %). Die Spezifität schwankte zwischen 83 % am Kniegelenk und 100 % am Unterschenkel.

Sciuk et al. (63) publizierte eine prospektive Studie mit 43 Patienten in der Diagnostik von Protheseninfektionen unter Verwendung von Besilesomab. Die Werte für Sensitivität, Spezifität und Korrektheit errechneten sich mit jeweils 89 %, 84 % und 86 %. Hervorzuheben ist diese Studie auf Grund des hohen Referenzstandards. Die endgültige Diagnose wurde bei 37 Patienten durch Operation, Histologie oder Mikrobiologie, bei drei Patienten durch Punktion und Mikrobiologie und bei weiteren drei Patienten durch

Nachbeobachtung (sechs Monate) bestätigt.

Eine Meta-Analyse von Signore et al. (31) mit der Frage nach der diagnostischen Wertigkeit der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie bezüglich der Entdeckung von Infektionen des peripheren Knochens und prothetischen Gelenkersatzes (258 Patienten, nur Ergebnisse von Studien mit mehr als 100 Patienten/Verletzungen wurden berücksichtigt) ergab eine Sensitivität, Spezifität und Korrektheit von jeweils 81,7 %, 80,1 % und 83,2 %.

Pakos et al. (64) publizierten eine Meta-Analyse über die Wertigkeit der Entzündungszintigraphie mit monoklonalen Antikörpern in der Diagnostik der Osteomyelitis des peripheren und axialen Skeletts unter Einschluss von 19 Studien mit insgesamt 714 Untersuchungen. Die Auswertung ergab eine Sensitivität von 81 % bei einer korrespondierenden Spezifität von 77 %. Für Tc-99m-Besilesomab wurden bei insgesamt 287 Patienten eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 79 % (95%-KI 60-91) und 76 % (95%-KI 51-91) ermittelt. Läsionen des peripheres Skeletts konnten besser als axiale Läsionen diagnostiziert werden (Sensitivität 87 % vs. 53 %; Spezifität 72 % vs. 82 %). Interessanterweise konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Studiendesigns (prospektiv vs. retrospektiv), der Art der Osteomyelitis (akut, subakut und chronisch) und der Art der Bildinterpretation (visuell vs. semiquantitativ) nachgewiesen werden. (Tabelle 23)

**Tabelle 23:** Diagnostische Performance der Antigranulozytenszintigraphie mit monoklonalen Antikörpern - Ergebnisse einer Subgruppenanalyse (nach Pakos et al.) (64)

<b>Studienparameter</b>	<b>Anzahl der Studien</b> (Anzahl der Patienten)	<b>Sensitivität</b> (95%-KI)	<b>Spezifität</b> (95%-KI)
<b>Lokalisation</b>			
peripher	17 (562)	87 (80-92)	72 (60-82)
axial	6 (75)	53 (25-79)	82 (57-94)
<b>Studiendesign</b>			
prospektiv	8 (319)	81 (62-91)	78 (63-88)
retrospektiv/nicht angegeben	11 (395)	81 (67-90)	77 (57-90)
<b>Art der Osteomyelitis</b>			
akut	2 (40)	75 (51-90)	88 (31-99)
chronisch	6 (141)	73 (52-87)	81 (56-93)
nicht differenzierbar oder nicht angegeben	12 (532)	83 (70-91)	73 (58-85)
<b>Art der Bildinterpretation</b>			
qualitativ	7 (181)	80 (59-92)	80 (66-89)
semiquantitativ	9 (400)	80 (65-90)	75 (54-88)
quantitativ	2 (44)	80 (6-100)	61 (26-88)
95%-KI, 95%-Konfidenzintervall			

Eine weitere große Meta-Analyse von Pakos et al. (65), in diesem Fall bezüglich der Diagnostik von Protheseninfektionen mit monoklonalen Antikörpern, unter Einschluss von dreizehn sich nicht überlappenden Studien mit insgesamt 522 Endoprothesen ergab in der gemeinsamen ROC-Kurven-Auswertung der gewichteten Einzelstudien eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 80 %. Speziell für Tc-99m-Besilesomab erreichten die statistischen Parameter Sensitivität und Spezifität bei 186 Patienten jeweils 87 % (95%-KI 68-95) und 79 % (95%-KI 71-85). Auch hier offenbarten verschiedene Subgruppen-Analysen (Art des verwendeten Antikörpers, unterschiedliches Studiendesign (retrospektiv vs. prospektiv, verblindet vs. nicht verblindet), Lokalisation der Endoprothese (Hüfte vs. Knie), unterschiedliche Arten der Bildinterpretation (visuell vs. semiquantitativ)) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

#### **4.4. Nuklearmedizinische Bildgebung spinaler Infektionen - Das Problem der „kalten“ Läsionen**

Patienten mit Rückenschmerz werden primär klinisch gesehen. Im Rahmen einer sinnvoll abgestimmten Stufendiagnostik sollten zur schnellen Unterscheidung zwischen spezifischem und unspezifischem Rückenschmerz in einem ersten Schritt typische Warnhinweise (auch als „red flags“ bezeichnet) ausgeschlossen werden. (Tabelle 24) Dadurch können die drei wichtigsten Entitäten des spezifischen Rückenschmerzes eingegrenzt werden. (80)

Eitrige Spondylitiden sind für 3-4 % aller Osteomyelitiden verantwortlich. In West- und Nordeuropa liegt die jährliche Inzidenz bei 5 bis 22 pro 100.000 Einwohner (81-84) und steigt infolge der zunehmenden Zahl an Risikopatienten (ältere und multimorbide Bevölkerung, intravenös Drogenabhängige) kontinuierlich an. (85) Ätiologisch sind vor allem die hämatogene Ausbreitung von Bakterien anderer Primärherde, die Infektionen angrenzender anatomischer Strukturen (Ausbreitung per continuitatem) und offene Traumata/ Operationen an der Wirbelsäule als Hauptursachen eitriger Spondylitiden zu nennen. (86,87)

**Tabelle 24:** Warnhinweise („red flags“) für bedrohliche Erkrankungsursachen bei Rückenschmerz (modifiziert nach IGOST: Internationale Gesellschaft für Orthopädische Schmerztherapie e.V.)

<b>Möglicher Tumor oder Infektion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter &lt; 20 oder &gt; 50 Jahre</li> <li>• Tumoranamnese</li> <li>• Fieber, Frösteln, Gewichtsverlust</li> <li>• Vorausgegangene bakterielle Infektion</li> <li>• Drogenabusus</li> <li>• Immunsuppression</li> <li>• Schmerzverstärkung in Rückenlage, starker Nachtschmerz</li> </ul>
<b>Mögliche Fraktur</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unfallanamnese</li> <li>• Leichtes Trauma oder anstrengendes Heben bei älteren Patienten (Osteoporose)</li> <li>• Klinische Hinweise</li> </ul>
<b>Neurologische Störungen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akute Blasendysfunktion</li> <li>• akute motorische oder sensible Defizite der unteren Extremität</li> <li>• Hinweise auf Kauda-Syndrom (Reithosenanästhesie, fehlender Spinktertonus)</li> </ul>

Die wichtigsten Pfeiler in der Diagnostik entzündlich bedingter Spondylitiden bestehen aus ausführlicher Anamnese, klinischer Untersuchung (siehe oben), Bestimmung laborchemischer Entzündungsparameter sowie der CT- und MRT-Bildgebung. Sind die normalen anatomischen Verhältnisse, z. B. nach operativen Eingriffen bzw. anderen Interventionen oder durch Gegenwart metallischer Implantate, verändert, so sind die CT und MRT in der Unterscheidung aktiver und indolenter Prozesse weniger zuverlässig, da sie nur morphologische Veränderungen visualisieren können. (88) Diese Lücke kann durch die funktionelle Bildgebung geschlossen werden.

Das Problem der entzündungszintigraphischen Diagnostik axialer Läsionen mit autologen Leukozyten oder monoklonalen Antikörpern liegt im Auftreten unspezifischer, fokal reduzierter Traceranreicherungen („kalte“ Läsionen). Verschiedene pathophysiologische Erklärungen wurden diesbezüglich publiziert. Auf der einen Seite hält der erhöhte Gewebedruck im akut infizierten Knochen die applizierten Antikörper und Granulozyten davon ab, den Fokus zu infiltrieren und auf der anderen Seite wird in der klinischen Routine die Szintigraphie häufig erst zwei bis drei Monate nach Beginn der ersten klinischen

Symptome durchgeführt. Hier hat zeitlich der Übergang in eine chronische Entzündung mit nur noch wenigen neutrophilen Granulozyten bereits begonnen. (69)

Obwohl in unserer Studie eine überraschend hohe Spezifität mit Tc-99m-Besilesomab im axialen Skelett erreicht wurde, war die Interobserver-Übereinstimmung im Vergleich zu allen anderen Subgruppen am schwächsten ( $\kappa=0,38$ ). Die Ergebnisse verdeutlichen eine hohe Subjektivität der szintigraphischen Befundung unter Blinded-Read-Bedingungen im Achsenskelett und sind mit den Schwierigkeiten bei der Interpretation „kalter“ Läsionen auf Grund unterschiedlicher Differentialdiagnosen (Tumormetastase, Knocheninfarkt, Osteodystrophia deformans, Hämangiom, ausgebrannte Osteomyelitis) vereinbar. (89) Dennoch muss berücksichtigt werden, dass unter Beachtung der Prävalenzen aller in Frage kommenden Differentialdiagnosen in Kombination mit der aktuell präsentierten Anamnese (siehe Tabelle 24, „red flags“) und Symptomatik/Befunde (z. B. klopfend/pulsierender Rückenschmerz, bewegungs- und belastungsabhängiger Rückenschmerz, Druck- und Stauchungsschmerz, Schonhaltung, neurologische Komplikationen mit sensomotorischen Ausfällen, deutliche Erhöhung der Entzündungsparameter), die zur Durchführung der szintigraphischen Diagnostik geführt hat, auch eine „kalte“ Läsion im axialen Skelett bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit infektiös bedingt sein kann. Eine Aussagekraft über die Ätiologie einer entzündungsszintigraphisch „kalten“ Läsion im Achsenskelett ist somit unter Blinded-Read-Bedingungen nicht möglich. Dies soll noch einmal mehr die Bedeutung einer gründlichen Anamnese und klinischen Untersuchung verdeutlichen.

Im Hinblick auf alternative diagnostische Ansätze sei an dieser Stelle bereits kurz auf den hohen Stellenwert der FDG-PET verwiesen (siehe Abschnitt 4.8.3. Wertigkeit der FDG-PET bei Infektionen des Achsenskeletts).

Im Gegensatz zur „kalten“ axialen Läsion ist das Auftreten einer „heißen“ Läsion hochverdächtig für das Vorliegen einer Infektion. Betrachtet man nur die statistische Auswertung „heißer“ Läsionen, so zeigen unsere Daten ähnliche gute Ergebnisse für die Spezifität wie Palestro et al. (90), der in einem vergleichbaren Setting unter Verwendung In-111 markierter autologer Leukozyten eine Spezifität von 98 % beobachtete.

Ungeachtet des Auftretens „kalter“ oder „heißer“ vertebraler Läsionen können infektiös bedingte Veränderungen der paravertebralen Weichteile mit Tc-99m-Besilesomab ausgezeichnet diagnostiziert werden. (69)

## **4.5. Bedeutung der untersuchten Kofaktoren**

### **4.5.1. Intensitätsänderung der Traceranreicherung über die Zeit**

Die Unterscheidung zwischen Infektion und steriler Entzündung ist für das therapeutische Prozedere von besonderer Relevanz und stellt einen hohen Anspruch an die szintigraphische Diagnostik.

Eine Zunahme der Traceranreicherung über die Zeit wird typischerweise als Infektion gewertet, wohingegen bei abnehmender Intensität eine sterile Entzündung vermutet wird. (45) In unserem Patientenkollektiv zeigte sich, dass nur bei 6/16 (37,5 %) der Proben aus Läsionen mit szintigraphisch abnehmender bzw. identischer Traceranreicherung, jedoch bei 5/8 (62,5 %) der aus Läsionen mit szintigraphisch zunehmender Tracerakkumulation gewonnenen Proben Mikroorganismen nachgewiesen werden konnten. Es ergibt sich statistisch ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zunahme der Tracerakkumulation und dem Nachweis von Mikroorganismen ( $p=0,021$ ). Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Intensitätsänderung als rein subjektive Einschätzung des jeweiligen Readers dokumentiert wurde. Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Interobserver-Unterschiede bei der Beurteilung der Traceranreicherung. Inwieweit eine EDV-gestützte Auswertung hier von Vorteil ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

Richter et al. (45) berichteten bei alleiniger Betrachtung einer zunehmenden Intensität der Traceranreicherung als Kriterium für die Identifizierung einer Infektion mit Tc-99m-Besilesomab von einer Sensitivität von 47 %, einer Spezifität von 77 % und einer Korrektheit von 62 %. Die Spezifität erreicht darunter sehr gute Werte, während die Sensitivität deutlich abnimmt. In Analogie dazu beobachteten Rubello et al. (91) bei Patienten mit nicht infektiös bedingten Prozessen (sterile Entzündungen nach Gelenkersatz) eine signifikante Abnahme der Tracerakkumulation in den Spätaufnahmen unter Verwendung des monoklonalen Antikörperfragments.

Sowohl in unserer Studie, als auch in jener von Guhlmann et al. (74) wurden für die jeweiligen Einzelaufnahmen nach 4 und 24 Stunden vergleichbare statistische Resultate

erzielt. Bei Verzicht auf Spätaufnahmen würde jedoch die oben erwähnte Information über die Änderung der Traceranreicherung im zeitlichen Verlauf verloren gehen. Des Weiteren ist es möglich, dass gering ausgeprägte infektiöse Prozesse nur in den Spätaufnahmen feststellbar sein können. In dieser Hinsicht wird die Durchführung von Früh- und Spätaufnahmen ausdrücklich empfohlen.

#### 4.5.2. Bildqualität

Die Bildqualität der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie wird in der Literatur im allgemeinen als gut bis sehr gut gewertet. (69) In der vorliegenden Studie wurden die Aufnahmen nach 4 Stunden zu 88,1 % als gut bis sehr gut bewertet. Als Ausdruck des pharmakokinetischen Verteilungsverhaltens nimmt in den Spätaufnahmen die Hintergrundaktivität des Tracers zu. (47) Durch diese Kontrastverschlechterung in Kombination mit der geringeren Zählrate resultiert konkordant zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie eine schlechtere Bildqualität (51,0 % gut bis sehr gut). Dieser Qualitätsunterschied bewirkt jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Szintigraphie (Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV, Korrektheit).

Richter et al. (45) analysierten in einem ähnlichen Setting die Bildqualität von Tc-99m-Besilesomab und Tc-99m-HMPAO. Die Bildqualität war bei Tc-99m-Besilesomab signifikant besser und wurde auch in dieser Studie zum Großteil (75 %) mit gut bis sehr gut gewertet. (Tabelle 25)

**Tabelle 25:** Vergleich der Bildqualität der vorliegenden Studie mit den Ergebnissen von Richter et al. (45)

		nicht auswertbar	schlecht	mittel	gut	sehr gut
eigene Daten	<b>Aufnahmen nach 4 Stunden</b>	0,0 %	1,4 %	11,1 %	38,9 %	48,6 %
	<b>Aufnahmen nach 24 Stunden</b>	0,0 %	18,1 %	30,4 %	25,4 %	26,1 %
Richter et al. (45)	<b>Tc-99m-Besilesomab</b>	2 %	4 %	20 %	64 %	11 %
	<b>Tc-99m-HMPAO</b>	2 %	11 %	31 %	52 %	4 %

### **4.5.3. Sicherheit der Diagnose**

Im McNemar-Test zeigten sich signifikante Interobserver-Unterschiede jeweils zwischen Reader 1 und 3 sowie Reader 2 und 3 ( $p=0,007$ ). Die Reader unterschieden sich hinsichtlich ihrer Erfahrung (9, 6 und 3 Jahre) im Umgang mit entzündungsszintigrafischem Bildmaterial. Hierdurch wird deutlich, dass eine zunehmende Erfahrung die subjektive Sicherheit bei der Befundung erhöht.

### **4.5.4. Informationsgewinn durch SPECT**

In der veröffentlichten Literatur ist allgemein bestätigt, dass die Kombination von SPECT(/CT) und Ganzkörperaufnahmen der alleinigen Auswertung von planaren Ganzkörperaufnahmen überlegen ist. (29) In der vorliegenden Studie konnte der Einfluss der SPECT auf die diagnostische Effektivität ebenfalls dargestellt werden (Steigerung der Sensitivität von 88,8 % auf 100 %, Steigerung der Spezifität von 55,6 % auf 87,9 %).

Graute et al. (92) waren die ersten, die Tc-99m-Besilesomab mit SPECT(/CT) in der Diagnostik von low-grade Protheseninfektionen verwendet haben. Durch SPECT konnte die Sensitivität der alleinigen planaren Ganzkörperaufnahmen von 66 % auf 89 % angehoben werden. SPECT/CT führte zu einer beachtlichen Steigerung der Spezifität von 60 % auf 73 %. Ähnlich gute Ergebnisse konnten auch in einer Studie von Horger et al. (71) nachgewiesen werden.

### **4.5.5. Antibiotikatherapie**

Im Gruppenvergleich der Patienten mit und ohne laufender antibiotischer Therapie konnte dargestellt werden, dass Sensitivität und NPV von jeweils 100 % in der Patientengruppe ohne Antibiotikatherapie auf jeweils 77,8 % und 77,3 % in der Patientengruppe mit laufender Antibiotikatherapie sanken. Spezifität, PPV und Korrektheit zeigten hingegen vergleichbare Resultate. Das Absinken des Fleiss'κ von 0,84 in der Gruppe mit antibiotischer Therapie auf 0,43 in der Gruppe ohne antibiotische Behandlung kann eventuell dadurch erklärt werden, dass Patienten mit laufender Antibiotikatherapie bereits zum Zeitpunkt der Entzündungsszintigraphie das eindeutigere klinische Bild aufwiesen, was letztlich zur Indikation einer Antibiotikagabe führte und somit auch die Befundung der szintigrafischen

Bildgebung eindeutiger ausfiel. Im Logit-Model konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen richtig positiven/negativen und falsch positiven/negativen Befunden und einer zum Untersuchungszeitpunkt laufenden Antibiotikatherapie nachgewiesen werden ( $p=0,541$ ).

Eine Beeinflussung der Effektivität von Entzündungsszintigraphien durch antibiotische Maßnahmen scheint somit nicht gegeben. Diese Beobachtungen befinden sich auch im Einklang mit den von Rubello et al. (91) und Liberatore et al. (93) veröffentlichten Studien.

#### **4.6. Induktion humaner Anti-Maus-Antikörper (HAMA) durch intravenöse Injektion des kompletten murinen IgG1 Antigranulozyten-Antikörpers Besilesomab**

Die Wahrscheinlichkeit der Induktion von HAMAs ist direkt proportional zur applizierten Menge des monoklonalen Antikörpers und liegt zwischen 4-5 % bei Verabreichung von 125 µg (27) und 20-30 % bei Verabreichung von 400 µg Besilesomab. (95) Zur Vermeidung einer hohen prozentualen Immunisierung sollten nicht mehr als 250 µg verabreicht werden. (27) Für eine Auswertung von SPECT-Aufnahmen wird jedoch mehr Aktivität benötigt als für planare Aufnahmen mit einer konventionellen Gammakamera. Die eingesetzte Proteinmenge sollte laut Herstellerangaben hierbei zwischen 250 und 1000 µg betragen. (47)

Bei Vorliegen von HAMAs wird der injizierte Tc-99m-markierte Antikörper komplexiert und im retikuloendothelialen System der Leber phagozytiert. Nur wenige Antikörper verbleiben zur szintigraphischen Diagnostik einer Entzündung. Folge wäre eine Häufung falsch negativer Befunde bei gleichzeitig übermäßiger Aktivität im Bereich der Leber. Anaphylaktische Reaktionen wurden in dieser Situation in Einzelfällen beobachtet. (44) In unserem Patientenkollektiv kam es zu keinem Zeitpunkt zu einer unerwünschten Wirkung.

#### **4.7. Einfluss auf die Therapieentscheidung/„Diagnostischer Scan“**

Die Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie ist eine sichere und effektive Methode in der Diagnostik der Osteomyelitis des peripheren Skeletts mit und ohne Endoprothesen. (45) Abgesehen von der bloßen diagnostischen Leistung ist der hohe klinische Einfluss der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie auch durch Palestro

et al. (96) demonstriert worden. In der vorliegenden Studie ist dieser therapeutische Impact zum einen der hohen Sensitivität und zum anderen dem ausgezeichneten NPV und damit dem zuverlässigen Ausschluss einer Infektion zuzuschreiben. Wie bereits beschrieben, ist dies bei der Planung des optimalen Zeitpunktes einer erneuten endoprothetischen Versorgung im Rahmen des 2-zeitigen Prothesenwechsels nach septischer Explantation vorteilhaft.

Zu erwähnen ist an dieser Stelle auch der häufig von J. Meller verwendete Begriff des „diagnostischen Scans“, das heißt, mit welcher Untersuchung kann ich am ehesten die Aussagen erzielen, die den behandelnden Kliniker in seiner Therapieplanung lancieren. Mit einer Beeinflussung des therapeutischen Verlaufs bei jeweils 27/40 (67,5 %) der Patienten bzw. 29/48 (60,4 %) der KSK und einer Korrektheit der Empfehlungen von 89,7 %, zeigt die vorliegende Studie eine relativ hohe Anzahl an „diagnostischen Scans“.

## **4.8. FDG-PET bei Infektionen: Die bildgebende Methode der Wahl?**

### **4.8.1. Stellenwert der FDG-PET**

18F-Fluorodesoxyglukose (FDG) wird von Zellen genauso aufgenommen wie Glukose. (31) Während entzündlicher Vorgänge ist der Glukosestoffwechsel und damit auch die FDG Aufnahme von Granulozyten und Makrophagen auf Grund der Überexpression an Glukosetransportern (GLUT) auf der Zelloberfläche erhöht. (97) Dieser Hypermetabolismus stellt den Angriffspunkt der FDG-PET dar.

Die FDG-PET weist gegenüber den in dieser Arbeit bisher genannten herkömmlichen nuklearmedizinischen Techniken einige Vorteile auf: höheres räumliches Auflösungsvermögen, kürzere Untersuchungszeit (Ergebnisse sind bereits 1-2 Stunden nach der Tracerapplikation vorhanden), Möglichkeit der Differenzierung zwischen hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks und aktivierten Leukozyten, potenzielle Anwendung in der Behandlungsüberwachung und Monitoring einer antibiotischen Therapie. (60,98,99)

Nachteile bestehen unter anderem darin, dass der Angriffspunkt der FDG-PET (Glukosemetabolismus) durch unterschiedlichste Faktoren beeinflusst werden kann (Expressionsverhalten der Glukosetransporter auf der Oberfläche der Entzündungszellen, Blut-Glukose-Spiegel, rezeptorblockierende Substanzen in Form endogener Proteine und

Medikamente). (96) Ein weiterer Nachteil der FDG-PET ist der Mangel an anatomischen Landmarken, die es schwierig machen können, Verletzungen einer besonderen Struktur zuzuteilen. Dieses Problem wird jedoch durch die Kombination der PET mit der CT (PET/CT) gelöst (Hybridbildgebung).

#### **4.8.2. Wertigkeit der FDG-PET bei Infektionen des peripheren Skeletts**

FDG-PET spielt in der Diagnostik der unkomplizierten akuten Osteomyelitis nur eine untergeordnete Rolle. Im Gegensatz dazu ist die FDG-PET bei Patienten mit chronischer Osteomyelitis von großer Bedeutung. (100) Typischerweise berichtete Werte über Sensitivität und Spezifität schwanken zwischen 95 % bis 100 % bzw. 86 % bis 95 %. (63,74) Zhuang et al. berichten über sehr hohe Werte für Sensitivität, Spezifität und Korrektheit der FDG-PET in der Diagnostik der Protheseninfektionen von jeweils 90 %, 89,3 % und 89,5 % für die Hüftgelenkprothesen und 90,9 %, 72,0 % und 77,8 % für die Kniegelenkprothesen. (101) Studien, die die Effektivität von FDG-PET mit den herkömmlichen Entzündungsszintigraphien direkt verglichen haben, zeigten jedoch bessere Ergebnisse mit der klassischen Szintigraphie, die sich als empfindlicher und spezifischer erwies. (100,102)

Die klassische Entzündungsszintigraphie mit autologen Leukozyten bzw. monoklonalen Antikörpern stellt gemäß aktuellen Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften nach wie vor den Goldstandard in der nuklearmedizinischen Diagnostik der akuten Osteomyelitiden des peripheren Skeletts dar.

#### **4.8.3. Wertigkeit der FDG-PET bei Infektionen des Achsenskeletts**

Die herkömmlichen Entzündungsszintigraphien sind auf Grund der bereits beschriebenen Problematik der „kalten“ Läsionen im Achsenskelett nur von eingeschränkter Aussagekraft. Bei diesen Patienten ist die FDG-PET deutlich überlegen. Glaudemans et al. (100) berichten von Sensitivitäten zwischen 94 % und 100 % und Spezifitäten zwischen 87 % und 100 % in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen der Wirbelsäule. Gemmel et al. (103) betonen in ihrem Review-Artikel die Wertigkeit der FDG-PET bei Patienten, die einer MRT auf Grund unterschiedlichster Kontraindikationen nicht zugänglich sind. Ito et al. (104) konnten einen starken klinischen Impact der FDG-PET/CT bei Patienten mit eitrigen/tuberkulösen Spondylitiden aufzeigen (15/29 (51,7 %) der Patienten).

## **4.9. Zukunftsaussichten des nuklearmedizinischen Entzündungsnachweises**

Trotz einer Vielzahl verfügbarer nuklearmedizinischer Untersuchungen kann keine hochspezifisch eine Infektion von einer sterilen Entzündung unterscheiden. Die Anforderungen an einen infektionsspezifischen Tracer, im speziellen die direkte Interaktion mit dem Pathogen und nicht mit den Wirtszellen, ist von äußerster Wichtigkeit. (105) Der Trend in der Entwicklung neuer Radiopharmaka verschiebt sich von großen Proteinen mit unspezifischer Rezeptorbindung hin zu kleinen, hochspezifischen Peptiden, wie z. B. radioaktiv markierten Antibiotika. (106)

Auch die Etablierung einer Immuno-PET/CT mit Besilesomab oder Sulesomab unter Verwendung PET-fähiger Radionuklide stellt eine wichtige Aufgabe der nächsten Jahre dar. Diese Methode würde die optimale räumliche Auflösung der CT mit der hohen Sensitivität des PET-Tracers kombinieren. (107)

## **4.10. Fazit**

Recht häufig führt der Versuch des nuklearmedizinischen Entzündungsnachweises nicht sofort zur definitiven Diagnose, jedoch werden Körperregionen, in denen ein spezieller Entzündungsprozess abläuft sehr sensitiv diagnostiziert. Somit kann die Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie als ein Hauptdiagnoseverfahren bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates eingesetzt werden, klassische Methoden wie die histologische und mikrobiologische Untersuchung jedoch nicht ersetzen. Auch unter Blinded-Read-Bedingungen erreicht die Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie eine hohe Genauigkeit, besonders im peripheren Skelett mit und ohne Prothesen. Auf Grund der hohen Werte für Sensitivität und NPV ist zum einen der sichere Nachweis einer entzündlichen Veränderung sowie der sichere Ausschluss einer akuten Infektion möglich. Dies ist z. B. bei der Planung des optimalen Zeitpunktes einer erneuten endoprothetischen Versorgung im Rahmen des 2-zeitigen Prothesenwechsels nach septischer Explantation vorteilhaft. Im Achsenskelett ist die diagnostische Wertigkeit der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie unter Blinded-Read-Bedingungen auf Grund des Auftretens entzündungszintigraphisch „kalter“ Läsionen von nachgeordneter Bedeutung.

Bei der Untersuchung der Kofaktoren zeigte sich, dass die Kombination von SPECT(/CT) und Ganzkörperaufnahmen der alleinigen Auswertung von planaren Ganzkörperaufnahmen überlegen ist. Des Weiteren ist die Zunahme der Traceranreicherung über die Zeit hochverdächtig für das Vorliegen einer Infektion.

Auch im Zeitalter der PET ist die herkömmliche Entzündungsszintigraphie mit Tc-99m-Besilesomab ein genaues, sicheres und wirksames Diagnostikum bei entzündlichen Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates, besonders im peripheren Skelett mit und ohne Prothesen und weist einen hohen therapeutischen Impact auf.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand darin, die Wertigkeit der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates zu evaluieren. Von besonderem Interesse war in dieser Hinsicht der Einfluss der szintigraphischen Befunde auf die Therapieentscheidung.

In dieser retrospektiven Auswertung wurden die Daten von 40 konsekutiven Patienten mit insgesamt 48 klinisch suspekten Körperregionen (KSK) analysiert. Nach intravenöser Injektion von im Mittel 615 MBq Tc-99m-Besilesomab (Scintimun®) wurden planare Ganzkörperaufnahmen nach 4 und 24 Stunden sowie eine SPECT der betroffenen Körperregion angefertigt. Die Bilddaten wurden im Hinblick auf den Nachweis eines infektiösen Prozesses, der Bildqualität, der Änderung der Traceranreicherung über die Zeit und der Sicherheit der Diagnose in einem Blinded-Read von 3 unabhängigen Untersuchern ausgewertet. Zur Verifizierung der endgültigen Diagnose diente ein interdisziplinäres Truth-Panel, das über alle klinischen und bildgebenden Daten inklusive einer Nachbeobachtungszeit von > 12 Monaten verfügte. Neben den allgemeinen statistischen Parametern (Sensitivität, Spezifität, NPV, PPV und Korrektheit) wurde die Interobserver-Reliabilität (Fleiss'  $\kappa$ ) berechnet. Alle Tests waren zweiseitig. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet.

Bei 17/48 (35,4 %) aller KSK konnte durch das Truth-Panel eine Infektion des muskuloskelettalen Apparates nachgewiesen werden. Die statistische Auswertung zeigte für alle Reader im Durchschnitt eine Sensitivität von 84,3 %, eine Spezifität von 69,9 % und eine Korrektheit von 75,0 %. PPV und NPV errechneten sich mit jeweils 62,2 % und 89,0 %. Die Übereinstimmungsquote aller Reader betrug 81,9 % ( $\kappa=0,639$ ). Bezug nehmend auf den ursprünglichen klinischen Verlauf führten die Befunde der Entzündungszintigraphie bei 29/48 (60,4 %) der KSK zu einer Änderung des therapeutischen Prozedere.

Die Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie zeigt auch unter Blinded-Read-Bedingungen eine hohe Genauigkeit in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates, besonders im peripheren Skelett mit und ohne Prothesen. Auf Grund der hohen Werte für Sensitivität und NPV ist der sichere Ausschluss einer akuten Infektion möglich.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ruf J, Oeser C, Amthauer H. Clinical role of anti-granulocyte moab versus radiolabeled white blood cells. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2010, Dec;54(6):599-616.
2. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2011, Aug;53(4):334-40.
3. Chassaignac E (1852) De l'osteomyelite. *Bull Mem Soc Chir* 431–436.
4. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: A review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 1970, Jan 22;282(4): 198-206.
5. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003, Sep(414):7-24.
6. Jorge LS, Chueire AG, Rossit AR. Osteomyelitis: A current challenge. *Braz J Infect Dis* 2010;14(3):310-5.
7. Schmidt HG, Tiemann AH, Braunschweig R, Diefenbeck M, Bühler M, Abitzsch D, et al. [Definition of the diagnosis osteomyelitis - osteomyelitis diagnosis score (ODS)]. *Z Orthop Unfall* 2011, May 3.
8. E. Moran, I. Byren, Atkins BL. The diagnosis and management of prosthetic joint infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010, Nov;65(suppl 3):iii45-54.
9. Romanò CL, Romanò D, Logoluso N, Drago L. Bone and joint infections in adults: A comprehensive classification proposal. *Eur Orthop Traumatol* 2011, May;1(6):207-17.
10. Cataldo MA, Petrosillo N, Cipriani M, Cauda R, Tacconelli E. Prosthetic joint infection: Recent developments in diagnosis and management. *J Infect* 2010, Dec;61(6):443-8.
11. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the united states from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007, Apr; 89(4):780-5.
12. Lentino JR. Prosthetic joint infections: Bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003, May 1;36(9):1157-61.
13. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-Joint-Associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006, Dec;20(6):1045-63.
14. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011, Jun;25(3):407-21.

15. Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician* 2011, Sep 15;84(6):653-60.
16. Blazeski A, Kozloff KM, Scott PJH. Besilesomab for imaging inflammation and infection in peripheral bone in adults with suspected osteomyelitis. *Reports in Medical Imaging* 2010;3:17-27.
17. Rubin RH, Young LS, Hansen WP, Nedelman M, Wilkinson R, Nelles MJ, et al. Specific and nonspecific imaging of localized fisher immunotype 1 pseudomonas aeruginosa infection with radiolabeled monoclonal antibody. *J Nucl Med* 1988, May;29(5):651-6.
18. Forsberg JA, Potter BK, Cierny G, Webb L. Diagnosis and management of chronic infection. *J Am Acad Orthop Surg* 2011;19 Suppl 1:S8-S19.
19. Love C, Marwin SE, Palestro CJ. Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin Nucl Med* 2009, Jan;39(1):66-78.
20. El-Maghraby TA, Moustafa HM, Pauwels EK. Nuclear medicine methods for evaluation of skeletal infection among other diagnostic modalities. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006, Sep;50(3):167-92.
21. Drago L, Vassena C, Dozio E, Corsi MM, De Vecchi E, Mattina R, Romanò C. Procalcitonin, c-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011;24(2):433-40.
22. Worthington T, Dunlop D, Casey A, Lambert R, Luscombe J, Elliott T. Serum procalcitonin, interleukin-6, soluble intercellular adhesion molecule-1 and igg to short-chain exocellular lipoteichoic acid as predictors of infection in total joint prosthesis revision. *Br J Biomed Sci* 2010;67(2):71-6.
23. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and tnfr-alpha: Markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007, Jan;89(1):94-9.
24. Vijayanathan S, Butt S, Gnanasegaran G, Groves AM. Advantages and limitations of imaging the musculoskeletal system by conventional radiological, radionuclide, and hybrid modalities. *Semin Nucl Med* 2009, Nov;39(6):357-68.
25. Erdman WA, Tamburro F, Jayson HT, Weatherall PT, Ferry KB, Peshock RM. Osteomyelitis: Characteristics and pitfalls of diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991, Aug;180(2):533-9.
26. Unger E, Moldofsky P, Gatenby R, Hartz W, Broder G. Diagnosis of osteomyelitis by MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1988, Mar;150(3):605-10.
27. Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *The Lancet Infectious Diseases* 2001;1(5):326-33.

28. Spector WG, Lykke AW, Willoughby DA. A quantitative study of leucocyte emigration in chronic inflammatory granulomata. *J Pathol Bacteriol* 1967, Jan;93(1):101-7.
29. Mariani G, Bruselli L, Kuwert T, Kim EE, Flotats A, Israel O, et al. A review on the clinical uses of SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, Oct;37(10):1959-85.
30. Thakur ML, Lavender JP, Arnot RN, Silvester DJ, Segal AW. Indium-111-Labeled autologous leukocytes in man. *J Nucl Med* 1977, Oct;18(10):1014-21.
31. Signore A, Mather SJ, Piaggio G, Malviya G, Dierckx RA. Molecular imaging of inflammation/infection: Nuclear medicine and optical imaging agents and methods. *Chem Rev* 2010, May 12;110(5):3112-45.
32. Palestro CJ, Love C. Radionuclide imaging of musculoskeletal infection: Conventional agents. *Semin Musculoskelet Radiol* 2007, Dec;11(4):335-52.
33. Meller, J., Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen. Überarbeitet nach: W. Becker †, Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen: Verfahrensanweisung für die In-111-Oxin-Leukozyten-Szintigraphie bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen.
34. Ivančević V, Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis im Allgemeinen Krankenhaus, Celle. Überarbeitet nach: W. Becker †, Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Göttingen: Verfahrensanweisung für die Tc-99m-HMPAO-Leukozytenszintigraphie bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen.
35. de Vries EF, Roca M, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)tc-hmpao. Inflammation/infection taskgroup of the european association of nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, Apr;37(4):842-8.
36. Roca M, de Vries EF, Jamar F, Israel O, Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (111)in-oxine. Inflammation/infection taskgroup of the european association of nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, Apr;37(4):835-41.
37. Locher JT, Seybold K, Andres RY, Schubiger PA, Mach JP, Buchegger F. Imaging of inflammatory and infectious lesions after injection of radioiodinated monoclonal anti-granulocytes antibodies. *Nucl Med Commun* 1986, Sep;7(9):659-70.
38. Joseph K, Höffken H, Dammann V. In-vivo-Markierung von Granulozyten mit Tc-99m-markierten monoklonalen Antikörpern: erste klinische Ergebnisse. *Nuc Compact* 1987;18:223-26.
39. Seybold K, Frey LD, Locher J. Immunoscintigraphy of infections using 123I and 99mTc-labeled monoclonal antibodies. Advanced experiences in 230 patients. *Angiology* 1992, Feb;43(2):85-90.
40. Kerry JE, Marshall C, Griffiths PA, James MW, Scott BB. Comparison between tc-hmpao labelled white cells and tc leukoscan in the investigation of inflammatory bowel disease. *Nucl Med Commun* 2005, Mar;26(3):245-51.

41. Bosslet K, Lüben G, Schwarz A, Hundt E, Harthus HP, Seiler FR, et al. Immunohistochemical localization and molecular characteristics of three monoclonal antibody-defined epitopes detectable on carcinoembryonic antigen (CEA). *Int J Cancer* 1985, Jul 15;36(1):75-84.
42. Lind P, Langsteiger W, Költringer P, Dimai HP, Passl R, Eber O. Immunoscintigraphy of inflammatory processes with a technetium-99m-labeled monoclonal antigranulocyte antibody (mab BW 250/183). *J Nucl Med* 1990, Apr;31(4):417-23.
43. Becker W, Borst U, Fischbach W, Pasurka B, Schäfer R, Börner W. Kinetic data of in-vivo labeled granulocytes in humans with a murine tc-99m-labelled monoclonal antibody. *Eur J Nucl Med* 1989;15(7):361-6.
44. Becker W, Goldenberg DM, Wolf F. The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions. *Semin Nucl Med* 1994, Apr;24(2):142-53.
45. Richter WS, Ivancevic V, Meller J, Lang O, Le Guludec D, Szilvazi I, et al. (99M)tc-besilesomab (scintimun®) in peripheral osteomyelitis: Comparison with (99m)tc-labelled white blood cells. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011, Feb 15.
46. Becker W, Palestro CJ, Winship J, Feld T, Pinsky CM, Wolf F, Goldenberg DM. Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (leukoscan). *Clin Orthop Relat Res* 1996, Aug(329):263-72.
47. European Medicines Agency. Assessment report for Scintimun (International Nonproprietary Name: Besilesomab). 2009;Doc. Ref. EMEA/743339/2009:Procedure No. EMEA/H/C/001045.
48. Becker W, Bair J, Behr T, Repp R, Streckenbach H, Beck H, et al. Detection of soft-tissue infections and osteomyelitis using a technetium-99m-labeled anti-granulocyte monoclonal antibody fragment. *J Nucl Med* 1994, Sep;35(9):1436-43.
49. Goldenberg DM. Current status of cancer imaging with radiolabeled antibodies. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113(3):203-8.
50. Harwood SJ, Valdivia S, Hung GL, Quenzer RW. Use of sulesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999, Jun;28(6):1200-5.
51. Meller, J., Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen. Überarbeitet nach: W. Becker †, Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen: Verfahrensweisung für die Technetium-99m-Antigranulozytenszintigraphie mit kompletten Antigranulozyten-Antikörpern und Fab`-Fragmenten bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen.

52. J. Meller, Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen und V. Ivančević, Nuklearmedizinische Gemeinschaftspraxis im Allgemeinen Krankenhaus, Celle; Leitlinienausschuss der DGN vertreten durch: H Lerch (Wuppertal), R Bares (Tübingen), HJ Biersack (Bonn), M Clausen (Hamburg), M Dietlein (Köln), M Fischer (Kassel), CM Kirsch (Homburg/Saar), W Knapp (Hannover), E Moser (Freiburg), C Reiners (Würzburg), H Schicha (Köln), O Schober (Münster), C Schümichen (Rostock): Differentialindikation für verschiedene radioaktive Arzneimittel bei unterschiedlichen entzündlichen Erkrankungen, Überarbeitet nach: W. Becker, Abteilung Nuklearmedizin der Universität Göttingen.
53. Scintimun® Granulocyte BW 250/183, Besteck zur Markierung des monoklonalen Antikörpers von der Maus, Klon BW 250/183 (MAK BW 250/183) mit Technetium-99m zur intravenösen Injektion, Fachinformation, [http://www.cbimedical.ch/pdf/Scintimun\\_FI\\_D.pdf](http://www.cbimedical.ch/pdf/Scintimun_FI_D.pdf)
54. J. Cohen: A coefficient of agreement for nominal scales. In: Educational and Psychological Measurement. 20, 1960, 37-46.
55. J. L. Fleiss, J. Cohen: The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. In: Educational and Psychological Measurement. 33, 1973, 613-619.
56. Kilem Li Gwet: Intrarater Reliability. In: Wiley Encyclopedia of Clinical Trials. John Wiley & Sons, 2008.
57. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977, Mar;33(1):159-74.
58. Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR. Multimodality imaging of osteomyelitis. Eur J Nucl Med 1995, Sep;22(9):1043-63.
59. Pineda C, Vargas A, Rodríguez AV. Imaging of osteomyelitis: Current concepts. Infect Dis Clin North Am 2006, Dec;20(4):789-825.
60. Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavi A. Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of 18f-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Clin Microbiol Rev 2008, Jan;21(1):209-24.
61. Gotthardt M, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Oyen WJ. Imaging of inflammation by PET, conventional scintigraphy, and other imaging techniques. J Nucl Med 2010, Dec; 51(12):1937-49.
62. Reuland P, Winker KH, Heuchert T, Ruck P, Müller-Schauenburg W, Weller S, Feine U. Detection of infection in postoperative orthopedic patients with technetium-99m-labeled monoclonal antibodies against granulocytes. J Nucl Med 1991, Dec;32(12):2209-14.
63. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, Shnier D, Alavi A. Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. Clin Nucl Med 2000, Apr;25(4):281-4.

64. Pakos EE, Koumoulis HD, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. Osteomyelitis: Antigranulocyte scintigraphy with 99mTc radiolabeled monoclonal antibodies for diagnosis-- meta-analysis. *Radiology* 2007, Dec;245(3):732-41.
65. Pakos EE, Trikalinos TA, Fotopoulos AD, Ioannidis JP. Prosthesis infection: Diagnosis after total joint arthroplasty with antigranulocyte scintigraphy with 99mTc-labeled monoclonal antibodies--a meta-analysis. *Radiology* 2007, Jan;242(1):101-8.
66. Rüther W, Hotze A, M  ller F, Bockisch A, Heitzmann P, Biersack HJ. Diagnosis of bone and joint infection by leucocyte scintigraphy. A comparative study with 99mTc-hmpao-labelled leucocytes, 99mTc-labelled antigranulocyte antibodies and 99mTc-labelled nanocolloid. *Arch Orthop Trauma Surg* 1990;110(1):26-32.
67. Hotze AL, Briele B, Overbeck B, Kropp J, Gruenwald F, Mekkawy MA, et al. Technetium-99m-Labeled anti-granulocyte antibodies in suspected bone infections. *J Nucl Med* 1992, Apr;33(4):526-31.
68. Kroiss A, B  ck F, Perneczky G, Auinger C, Weidlich G, Kleinpeter G, Brenner H. [Immunoscintigraphy for the detection of inflammation foci in bone and joint diseases]. *Wien Klin Wochenschr* 1990, Dec 21;102(24):713-7.
69. Gratz S, Braun HG, Behr TM, Meller J, Herrmann A, Conrad M, et al. Photopenia in chronic vertebral osteomyelitis with technetium-99m-antigranulocyte antibody (BW 250/183). *J Nucl Med* 1997, Feb;38(2):211-6.
70. Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, Messmer P, M  ller-Brand J, Steinbrich W. Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity: Comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy/immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies. *Skeletal Radiol* 2000, Jul;29(7):378-86.
71. Horger M, Eschmann SM, Pfannenberger C, Storek D, Dammann F, Vonthein R, et al. The value of SPET/CT in chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, Dec; 30(12):1665-73.
72. Kaim A, Maurer T, Ochsner P, Jundt G, Kirsch E, Mueller-Brand J. Chronic complicated osteomyelitis of the appendicular skeleton: Diagnosis with technetium-99m labelled monoclonal antigranulocyte antibody-immunoscintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997, Jul; 24(7):732-8.
73. Sciuk J, Brandau W, Vollet B, St  cker R, Erlemann R, Bartenstein P, et al. Comparison of technetium 99m polyclonal human immunoglobulin and technetium 99m monoclonal antibodies for imaging chronic osteomyelitis. First clinical results. *Eur J Nucl Med* 1991;18(6):401-7.
74. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN. Fluorine-18-Fdg PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis. *J Nucl Med* 1998, Dec;39(12):2145-52.

75. Boubaker A, Delaloye AB, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B. Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prostheses. *Eur J Nucl Med* 1995, Feb;22(2):139-47.
76. Kordelle J, Klett R, Stahl U, Hossain H, Schleicher I, Haas H. [Infection diagnosis after knee-tep-implantation]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004;142(3):337-43.
77. Sciuk J, Puskás C, Greitemann B, Schober O. White blood cell scintigraphy with monoclonal antibodies in the study of the infected endoprosthesis. *Eur J Nucl Med* 1992;19(7):497-502.
78. Klett R, Steiner D, Puille M, Khalisi A, Matter HP, Stürz H, Bauer R. [Antigranulocyte scintigraphy of septic loosening of hip endoprosthesis: Effect of different methods of analysis]. *Nuklearmedizin* 2001, Jun;40(3):75-9.
79. Klett R, Kordelle J, Stahl U, Khalisi A, Puille M, Steiner D, Bauer R. Immunoscintigraphy of septic loosening of knee endoprosthesis: A retrospective evaluation of the antigranulocyte antibody BW 250/183. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003, Nov;30(11):1463-6.
80. Di Iorio D, Henley E, Doughty A. A survey of primary care physician practice patterns and adherence to acute low back problem guidelines. *Arch Fam Med* 2000;9(10):1015-21.
81. Beronius M, Bergman B, Andersson R. Vertebral osteomyelitis in göteborg, sweden: A retrospective study of patients during 1990-95. *Scand J Infect Dis* 2001;33(7):527-32.
82. Chelsom J, Solberg CO. Vertebral osteomyelitis at a norwegian university hospital 1987-97: Clinical features, laboratory findings and outcome. *Scand J Infect Dis* 1998;30(2):147-51.
83. Colmenero JD, Jiménez-Mejías ME, Sánchez-Lora FJ, Reguera JM, Palomino-Nicás J, Martos F, et al. Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: A descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 1997, Dec;56(12):709-15.
84. Emery SE, Chan DP, Woodward HR. Treatment of hematogenous pyogenic vertebral osteomyelitis with anterior debridement and primary bone grafting. *Spine (Phila Pa 1976)* 1989, Mar;14(3):284-91.
85. Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: A cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis* 2010;10:158.
86. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 2001, Sep 1;33 Suppl 2:S94-106.
87. Roesgen M, Hierholzer G, Hax PM. Post-Traumatic osteomyelitis. Pathophysiology and management. *Arch Orthop Trauma Surg* 1989;108(1):1-9.

88. Van Goethem JW, Parizel PM, van den Hauwe L, Van de Kelft E, Verlooy J, De Schepper AM. The value of MRI in the diagnosis of postoperative spondylodiscitis. *Neuroradiology* 2000, Aug;42(8):580-5.
89. Gemmel F, Dumarey N, Palestro CJ. Radionuclide imaging of spinal infections. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, Oct;33(10):1226-37.
90. Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: Indium-111-Leukocyte and technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1991, Oct;32(10):1861-5.
91. Rubello D, Rampin L, Banti E, Massaro A, Cittadin S, Cattelan AM, Al-Nahhas A. Diagnosis of infected total knee arthroplasty with anti-granulocyte scintigraphy: The importance of a dual-time acquisition protocol. *Nucl Med Commun* 2008, Apr;29(4):331-5.
92. Graute V, Feist M, Lehner S, Haug A, Müller PE, Bartenstein P, Hacker M. Detection of low-grade prosthetic joint infections using 99mTc-antigranulocyte SPECT/CT: Initial clinical results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, Aug;37(9):1751-9.
93. Liberatore M, Calandri E, Pavoni GL, Baiocchi P, Iurilli AP, Venditti M, et al. Reliability of white blood cell scan in the follow-up of osteomyelitis. *Biomed Pharmacother* 2007, Jun;61(5):272-6.
94. Liberatore M, Al-Nahhas A, Rubello D. White blood cell scan in the follow-up of infectious diseases: is the withdrawal of antibiotic therapy necessary? *Nucl Med Commun*. 2007 Mar;28(3):151-3.
95. Joseph K, Höffken H, Bosslet K, Schorlemmer HU. In vivo labelling of granulocytes with 99mTc anti-nca monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur J Nucl Med* 1988;14(7-8):367-73.
96. Palestro CJ, Love C, Bhargava KK. Labeled leukocyte imaging: Current status and future directions. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009, Feb;53(1):105-23.
97. Love C, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. FDG PET of infection and inflammation. *Radiographics* 2005;25(5):1357-68.
98. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A. Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: Present role and future possibilities. *Semin Nucl Med* 2009, Jan;39(1):36-51.
99. Kaim AH, Gross T, von Schulthess GK. Imaging of chronic posttraumatic osteomyelitis. *Eur Radiol* 2002, May;12(5):1193-202.
100. Glaudemans AW, Signore A. FDG-PET/CT in infections: The imaging method of choice? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010, Oct;37(10):1986-91.

101. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, Shnier D, Alavi A. Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging. *Clin Nucl Med* 2000, Apr;25(4):281-4.
102. van der Bruggen W, Bleeker-Rovers CP, Boerman OC, Gotthardt M, Oyen WJ. PET and SPECT in osteomyelitis and prosthetic bone and joint infections: A systematic review. *Semin Nucl Med* 2010, Jan;40(1):3-15.
103. Gemmel F, Rijk PC, Collins JM, Parlevliet T, Stumpe KD, Palestro CJ. Expanding role of 18f-fluoro-d-deoxyglucose PET and PET/CT in spinal infections. *Eur Spine J* 2010, Apr;19(4):540-51.
104. Ito K, Kubota K, Morooka M, Hasuo K, Kuroki H, Mimori A. Clinical impact of (18)F-FDG PET/CT on the management and diagnosis of infectious spondylitis. *Nucl Med Commun* 2010, Aug;31(8):691-8.
105. Gemmel F, Dumarey N, Welling M. Future diagnostic agents. *Semin Nucl Med* 2009, Jan;39(1):11-26.
106. Signore A, Chianelli M, D'Alessandria C, Annovazzi A. Receptor targeting agents for imaging inflammation/infection: Where are we now? *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006, Sep;50(3):236-42.
107. McBride WJ, Zanzonico P, Sharkey RM, Norén C, Karacay H, Rossi EA, et al. Bispecific antibody pretargeting PET (immunopet) with an 124i-labeled hapten-peptide. *J Nucl Med* 2006, Oct;47(10):1678-88.

## 7. Danksagung

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater richten, der durch sein Fachwissen, seine konstruktive Kritik und seine vielen Ideen maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beitrug. Ganz besonders möchte ich mich jedoch bei ihm für seine soziale Kompetenz und das Engagement in Zeiten privater Notstände bedanken.

Ein großer Dank geht auch an das gesamte Team der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, insbesondere an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ruf, Herrn Steffen, Frau Zarva, Frau Böttcher, Frau Kausche und Frau Hermann, die mir mit ihren Erfahrungen immer tatkräftig zur Seite standen und durch deren administratives Geschick ich allzeit suffizient arbeiten konnte.

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht ebenfalls an alle Mitarbeiter der Orthopädischen Universitätsklinik, der Universitätsklinik für Neurochirurgie, der Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, der Universitätsklinik für Unfallchirurgie, der Universitätsklinik für Neurologie, der Universitätsklinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie/Arbeitsbereich Kinderchirurgie, der Universitätsklinik für Plastische, Ästhetische und Handchirurgie sowie der Universitätsklinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und den ambulanten Fachärzten, ohne deren vergangene Arbeit eine retrospektive Evaluation meiner Patientendaten nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Freundin Juliane danke ich für die Unterstützung in all meinen schweren Zeiten, sei es im Rahmen meiner Dissertation oder der harten Examensvorbereitungen und dafür, dass Sie mich als seelisch/moralische Stütze zu meinem ersten wissenschaftlichen Vortrag nach Bregenz begleitet hat.

Nicht zuletzt meinen Eltern Ake und Gerald sowie meiner Oma Ruth, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich gewesen wäre, bin ich für die unentwegte Unterstützung sowohl während meines Studiums als auch während meines Dissertationsprojektes zu tiefstem Dank verpflichtet. Insbesondere möchte ich meinem Vater, der unlängst den schwierigeren Weg von uns beiden gemeistert hat, Dank aussprechen und daher widme ich ihm diese Arbeit.

## 8. Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

**Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigraphie: Diagnostische Wertigkeit und Einfluss auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskelettalen Apparates - Ergebnisse einer Blinded-Read-Studie**

im Bereich Nuklearmedizin der Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin (Leiter: Herr Prof. Dr. med. H. Amthauer)

mit Unterstützung durch:

- Herr Prof. Dr. med. H. Amthauer
- Herr Priv.-Doz. Dr. med. J. Ruf
- Herr I. G. Steffen
- Frau A. Zarva
- Herr Prof. Dr. med. W. Neumann

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, Januar 2012

Christian Öser

## 9. Darstellung des Bildungsweges

### Persönliche Angaben:

Name: Öser, Christian  
Geburtsdatum: 20.10.1985  
Geburtsort: Halle/Saale  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulbildung:

1992 - 1996 Grundschole Allstedt  
1996- 1998 Geschwister-Scholl-Gymnasium Sangerhausen  
1998 - 2005 Gottfried-August-Bürger Gymnasium Benndorf  
Abschluss: Abitur (Note 1,6)  
2005 - 2011 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen  
Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Abschluss: Staatsexamen (Note 2,16)

### Berufliche Tätigkeiten:

2008 - 2010 Studentische Hilfskraft in der Orthopädischen  
Universitätsklinik der Medizinischen Fakultät der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg,  
wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Biochemie und  
Zellbiologie der Medizinische Fakultät der  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
seit Januar 2012 Assistenzarzt in der Weiterbildung zum Facharzt für Orthopädie  
und Unfallchirurgie, Krankenhaus Köthen GmbH

### Hobbys:

Gerätetauchen (Scuba Diving), Qualifikation CMAS\*  
elektronische Musik (DJ)

**Veröffentlichungen:** Ruf J, **Oeser C**, Amthauer H. Clinical role of anti-granulocyte moab versus radiolabeled white blood cells. Q J Nucl Med Mol Imaging 2010, Dec;54(6):599-616.10.

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Publikationen veröffentlicht:

**Abstracts:** **C. Öser**, J. Ruf, I. G. Steffen, A. Zarva, G. Ulrich, W. S. Richter, W. Neumann, H. Amthauer. Einfluss der Tc-99m-Besilesomab Antigranulozytenszintigrafie auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit Verdacht auf entzündliche Veränderungen des muskuloskeletalen Apparates -Ergebnisse einer blinded-read-Studie. Nuklearmedizin 2011; 50(2):A12

**C. Öser**, J. Ruf, I. G. Steffen, A. Zarva, G. Ulrich, W. S. Richter, W. Neumann, C. H. Lohmann, H. Amthauer. Influence of Tc-99m-besilesomab antigranulocyte scintigraphy on treatment in patients with suspected infection of the musculoskeletal system - results of a blinded read study. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38 (Suppl 2):S291

Magdeburg, Januar 2012

Christian Öser

# 10. Anhang

## Anhang 1 - Votum der Ethik-Kommission

### OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG Ethik-Kommission

der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth



Universitätsklinikum • Leipziger Straße 44 • D-39120 Magdeburg

Herrn Prof. Dr. med. Amthauer  
Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Bereich Nuklearmedizin,  
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Tel.  
(0391) 67/14314  
67/14344

Fax  
(0391) 67/14354  
67/290185

eMail  
norbert.beck@med.ovgu.de  
ethikkommission@ovgu.de

Datum

28.04.2010

Unser Zeichen: **46/10**

#### Stellenwert der Anti-Granulozytenszintigrafie in der Diagnostik entzündlicher Veränderungen des muskuloskeletalen Apparates - eine retrospektive Studie

Sehr geehrter Herr Prof. Amthauer,  
sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg hat die übergebenen Unterlagen zur o. g. Studie überprüft, in der letzten Kommissionssitzung eingehend erörtert und ist zu der Auffassung gekommen, dass gegen die Durchführung keine ethischen Bedenken bestehen. Diese **zustimmende Bewertung** ergeht unter dem Vorbehalt gleichbleibender Gegebenheiten.

Die Verantwortlichkeit des jeweiligen Prüfwissenschaftlers / behandelnden Prüfarztes bleibt in vollem Umfang erhalten und wird durch diese Entscheidung nicht berührt. Alle zivil- oder haftungsrechtlichen Folgen, die sich ergeben könnten, verbleiben uneingeschränkt beim Projektleiter und seinen Mitarbeitern.

Beim Monitoring sind die Bestimmungen des Bundes- und Landesdatenschutzgesetzes sowie die sich aus der ärztlichen Schweigepflicht ergebenden Einschränkungen zu beachten, was eine Aushändigung kompletter Patientenakten zum Monitoring ausschließt. Ein Monitoring personen- und studienbezogener Daten wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Mit freundlichen Grüßen

  
(i. A. Dr. med. Norbert Beck, Geschäftsführer)  
Prof. Dr. med. C. Huth  
Vorsitzender der Ethik-Kommission

**Ethik-Kommission**  
der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät  
und am Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.  
Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. C. Huth

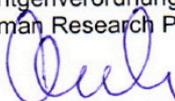
## Anlage zum Votum der Studie 46/10 vom 28.04.2010

Zum Zeitpunkt der Bewertung der vorstehenden Studie waren folgende Damen und Herren Mitglied der Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg:

Herr Prof. Dr. med. Norbert Bannert	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Zentrum für Kinderheilkunde
Frau PD. Dr. phil. Eva Brinkschulte	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Bereich Geschichte, Ethik und Theorie der Medizin
Herr Prof. Dr.-Ing. Rolf Findeisen	Fakultät für Elektrotechnik und Informations- technik, Institut für Automatisierungstechnik
Herr Prof. Dr. med. Thomas Fischer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie
Herr Prof. Dr. med. Christof Huth	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Frau Assessorin Ute Klanten	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Stabsstelle Recht
Herr OA Dr. med. Werner Kuchheuser	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Rechtsmedizin
Herr Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Läuter	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Herr Prof. Dr. phil. Georg Lohmann	Fakultät Geistes-, Sozial- und Erziehungs- wissenschaften, Institut für Philosophie
Herr Prof. Dr. med. Frank Peter Meyer	Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum, Institut für Klinische Pharmakologie

Mitglieder der Ethik-Kommission, die in eine Studie eingebunden sind, haben für die Votierung der betreffenden Studie kein Stimmrecht.

Die Ethik-Kommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg ist unter Beachtung entsprechender internationaler Richtlinien (ICH, GCP) tätig, nach Landesrecht (Hochschulmedizingesetz des Landes Sachsen-Anhalt § 1 Abs. 4, Verordnung über Ethik-Kommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln - Ethik-Kom-VO LSA - vom 19.12.2005) legitimiert und beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gemäß § 20 Abs. 8 des Medizinproduktegesetzes registriert. Weiterhin besteht eine Registrierung der Ethik-Kommission beim Bundesamt für Strahlenschutz nach § 28g Röntgenverordnung (EK-043/R) und § 92 Strahlenschutzverordnung (EK-046/S) sowie beim Office for Human Research Protections, reg. no. IRB00006099, Rockville, MD, U.S.A..

  
Dr. med. Norbert Beck  
Geschäftsführer der Ethik-Kommission

## Anhang 2 - Leitfaden zur strukturierten Auswertung des Blinded-Reads

Sie bekommen Angaben zu:

1. Geburtsdatum der/des Patientin/Patienten
2. **Informationen über Klinik/Fragestellung bzw. rechtfertigende Indikation des anfordernden Arztes entsprechend des damaligen Anforderungsscheins.**

Auswertung der Bilder nach 4h sowie 24h nach folgenden Gesichtspunkten:

### 1. Aufnahme nach 4h:

- a) *pathologischer Befund/Infektion --> Angabe der Körperregion (so präzise wie möglich)*
- b) *negativer Befund im Sinne der Fragestellung*

### 2. Aufnahme nach 24h:

- a) *pathologischer Befund/Infektion --> Angabe der Körperregion (so präzise wie möglich)*
- b) *negativer Befund im Sinne der Fragestellung*

### 3. Intensitätsänderung über die Zeit

- a) *identisch*
- b) *Abnahme*
- c) *Zunahme*

### 4. Bewertung der Bildqualität (VAS 1-5) jeweils für die Aufnahmen nach 4h und 24h.

- VAS 1 --> *nicht auswertbar*  
VAS 2 --> *schlecht*  
VAS 3 --> *mittel*  
VAS 4 --> *gut*  
VAS 5 --> *Sehr gut*

### 5. endgültige Diagnose (Infektion ja/nein)

### 6. Sicherheit der Diagnose (VAS 1-5)

- VAS 1 --> *gar nicht sicher*  
VAS 2 --> *wenig sicher*  
VAS 3 --> *mäßig sicher*  
VAS 4 --> *relativ sicher*  
VAS 5 --> *absolut sicher*

### 7. Bemerkungen/ Auffälligkeiten