Spätinfektionen nach Gelenkendoprothetik: Biomarker ermöglichen frühzeitige Erkennung

Matthias Trautmann, Stuttgart; Hardy-Thorsten Panknin, Berlin

Hintergrund

Die Implantation einer Gelenkendoprothese führt bei vielen Patienten mit chronischer Arthrose zu einer dramatischen Verbesserung der Lebensqualität. Ältere Personen, die an eine mühsame Fortbewegung und chronische Gelenkschmerzen gewöhnt waren, sind plötzlich wieder mobil und können unbelastet an Sport- und Freizeitaktivitäten teilnehmen. Gelingt die Endoprothesen-Implantation ohne Komplikationen, wird oft bereits nach wenigen Wochen vollständige Schmerzfreiheit erzielt. Die Lebensdauer der Prothesen hat sich dank der Verwendung des biokompatiblen Werkstoffs Titan und neuer OP-Techniken immer weiter verlängert und beträgt heute im Schnitt über 15 Jahre.

Komplikationen bei oder nach der Implantation sind allerdings nicht immer vermeidbar. Während technische oder mechanische Probleme beim Einbau der Prothese inzwischen eine Seltenheit sind, kommt es in ca. 0,3 – 0,5 % der Fälle zu postoperativen Infektionen, die schlimmstenfalls auch den Gelenkhohlraum selbst betreffen können. Dabei sind akute Infektionen durch Eitererreger wie Staphylococcus aureus bei guter Vorbereitung des Patienten und sorgfältiger Beachtung der Asepsis während der Operation heute extrem selten geworden. Häufiger handelt es sich um sogenannte Spätinfekte, die sich erst Monate bis Jahre nach der Erstoperation manifestieren. Klinisch treten in diesen Fällen erneut zunehmende Belastungsschmerzen der betreffenden Extremität auf. Gelegentlich kommt es auch zu Schwellungen des Gelenkes oder einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung.

Diagnostisches Problem: die niedrigschwellige Infektion

Aufgrund der Beschwerden wird meist eine Röntgenaufnahme durchgeführt, die allerdings in der Regel keine klare Aussage ermöglicht, ob eine Infektion oder ein ausschließlich mechanisches Problem vorliegt. Oft zeigt sich ein aufgehellter Saum um den Prothesenschaft, der eine Aufhebung der Knochenstruktur in diesem Bereich anzeigt. Ursache hierfür können aber sowohl eine aseptische Prothesenlockerung als auch ein Knochenabbau durch eine Spätinfektion sein. Aseptische (= nicht infektiöse) Lockerungen können durch mechanische Faktoren wie altersbedingten Knochenabbau (Osteoporose) oder Fehlbelastungen des Kunstgelenks entstehen. Spätinfektionen werden dagegen typischerweise durch Erreger von niedriger Virulenz wie beispielsweise Koagulase-negative Staphylokokken verursacht.

Die Unterscheidung zwischen den beiden Ursachen ist von erheblicher therapeutischer Bedeutung. Eine gelockerte Endoprothese, die nicht infiziert ist, kann in einer einzeitigen Operation gewechselt und dabei wieder fest verankert werden. Ist das Gelenk dagegen infiziert, muss die Sanierung in mehreren Phasen durchgeführt werden und dauert demzufolge wesentlich länger. In einem ersten Schritt wird die Prothese explantiert. Danach folgt eine meist mehrwöchige Phase der Ruhigstellung der Extremität unter einer möglichst gezielten Antibiotikatherapie. Schließlich kann in der dritten Phase nach vollständiger Normalisierung der Infektparameter eine neue Gelenkendoprothese eingesetzt werden.

In einer aktuellen Studie aus dem Universitätsklinikum Hannover wurde jetzt geprüft, ob bestimmte Konstellationen entzündlicher Labormarker die klinische Differenzierung zwischen entzündlicher und aseptischer Prothesenlockerung im Vorfeld einer Operation erleichtern können [1].

Methodik der Studie

Es handelte sich um eine prospektive Studie, in die alle erwachsenen Patienten der orthopädisch-chirurgischen Abteilung der medizinischen Hochschule Hannover (MHH) eingeschlossen wurden, die wegen einer Prothesenlockerung zur Revisionsoperation eingewiesen wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Autoimmunerkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z.B. Lupus Erythematodes oder Immunvaskulitis), chronischen Infektionen wie Hepatitis C oder HIV-Infektion, Nierenerkrankungen oder Malignomen, da diese Erkrankungen ebenfalls mit einer Erhöhung entzündlicher Laborparameter einhergehen können.

Bei der Aufnahme der Patienten wurden durch Blutabnahme folgende Biomarker bestimmt:

- C-reaktives Protein (CRP)
- Procalcitonin (PCT)
- Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNFα)
- Interleukin-6 (IL-6)
- Interleukin-10 (IL-10)
- Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP)

Daneben wurden allgemeine Laboruntersuchungen (Blutbild, Differenzialblutbild und klinisch-chemische Parameter) durchgeführt.

Diagnose der Infektion

Bei der Operation wurden das Prothesenlager und die Umgebung inspiziert und es wurden insgesamt acht Gewebeproben und Proben der Gelenkflüssigkeit entnommen. Die Proben wurden für histologische und mikrobiologische Untersuchungen verwendet. Die Diagnose einer infektiös bedingten Prothesenlockerung wurde gestellt, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Vorliegen eines Fistelgangs zwischen Haut und Prothesenlager, oder
- Nachweis des gleichen Erregers in mindestens 2 Proben von der Prothesenumgebung oder der Gelenkflüssigkeit, oder
- mindestens 3 der 4 nachfolgend genannten Kriterien: (1) CRP-Wert >0,5 mg/L, (2) Nachweis von Eiter im Gelenk, (3) Nachweis von Mikroorganismen im Gelenk oder in Gewebeproben und (4) Nachweis einer Infiltration des Gewebes durch Entzündungszellen und einer saumartigen Bindegewebsmembran um die Prothese im histologischen Präparat.

Tabelle 1: Demografische Daten und Labormarker

Variable	Aseptische Lockerung	Niedriggradige Infektion	p-Wert
Anzahl der Patienten	57	20	–
% männlich	23	9	–
Mittleres Alter, Jahre (mittleres 50 % Quantil)	64 (60-72)	68 (66,5-77,5)	–
Body Mass Index	27,8 (24,8-31,3)	28,4 (25,7-30,9)	–
Betroffenes Gelenk (Anzahl)			
Hüfte	29	13	–
Knie	28	7	–
Schulter	0	0	–
Patienten mit Revisions-OP, n (%)	8	4	–
Anzahl der Revisionen (mittleres 50 % Quantil)	1,63 (1-2)	1 (1-1)	–
Lebensdauer der Erstprothese, Median in Tagen (mittleres 50 % Quantil)	1499 (595-3444)	526 (138-2226)	n. a.
Körpertemperatur, Median (mittleres 50 % Quantil)	36,8 (36,4-37,0)	36,8 (36,5-37,0)	n. s.
Biomarker, Median (mittleres 50 % Quantil)			
Leukozytenzahl/mm3 x 109	6,4 (5,5-7,23)	7,6 (6,48-9,18)	<0,01
CRP, mg/dl	0,2 (0,1-0,4)	1,2 (0,6-6,25)	<0,0001
PCT, ng/ml	0,04 (0,01-0,05)	0,04 (0,03-0,07)	<0,05
TNF-α, pg/ml	8,65 (7,2-10,98)	10,3 (8,2-14,27)	<0,05
IL-10, pg/ml	2,4 (2,0-3,48)	2,6 (2,0-4,03)	n. s.
LBP, µg/ml	5,64 (4,28-7,2)	7,65 (6,48-11,95)	<0,0001
IL-6, pg/ml	2,77 (1-4,3)	11,9 (5,24-19,33)	<0,06

Im Falle einer Infektion wurde zusätzlich festgestellt, ob es sich um eine niedriggradige oder hochgradige Infektion handelte. Bei Patienten mit nächtlichen Schmerzen, lediglich intermittierenden (also nicht ständig andauernden) Schwellungen der Gelenkregion oder Steifigkeit des Gelenks wurde bei Nachweis schwach pathogener Erreger wie beispielsweise Koagulase-negativer Staphylokokken eine niedriggradige Infektion diagnostiziert. Dauerschmerzen und -Schwellungen sowie der Nachweis hochpathogener Erreger wie beispielsweise Staphylococcus aureus führten dagegen zur Einstufung als hochgradige Infektion. Bei makroskopischen und histologischen Befunden, die nicht zur Diagnose einer Infektion aufgrund der oben genannten Kriterien führten, wurde eine aseptische Prothesenlockerung diagnostiziert.

Die Fragestellung der Studie war, ob bestimmte Konstellationen von präoperativ bestimmten Labormarkern im Vorhinein eine Unterscheidung zwischen aseptischer Prothesenlockerung und niedriggradiger Infektion ermöglichen.

Ergebnisse der Studie

Insgesamt konnten 98 Patienten eingeschlossen werden. Entsprechend der festgelegten Diagnosekriterien wurde bei 57 Patienten eine aseptische Prothesenlockerung, bei 20 eine niedriggradige und bei weiteren 20 eine hochgradige Infektion diagnostiziert.

Aufgrund der Fragestellung wurden im Folgenden nur die Gruppe der aseptischen Prothesenlockerungen und die Gruppe der niedriggradigen Infektionen im Detail miteinander verglichen. Die demographischen Daten und Basislabordaten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die mittlere Gesamtleukozytenzahl war in der Gruppe mit Infektion signifikant höher (p<0,01). Auffällig war bei der Betrachtung einzelner entzündungsbezogener Labormarker, dass der CRP-Wert, der LBP-Wert und vor allem der IL-6-Wert bei Patienten mit niedriggradiger Infektion signifikant erhöht waren. Lediglich der IL-10-Wert war nicht mit einer Infektion assoziiert (Tabelle 1).

Tabelle 2: Aussagekraft einzelner und kombinierter Biomarker

Biomarker/ Kombination	Cut-off (Grenzwert)	Relatives Risiko einer Infektion	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	NPV (%)	PPV (%)	p-Wert
PCT	>0,025 ng/ml	3,5	90	27,8	90,9	25,7	0,14
TNFα	>11,9 pg/ml	3,3	35	86	79	46,7	0,054
LBP	>6,35 µg/ml	14	84,2	72,4	93,3	50	**<0,0001**
IL-6	>5,12 pg/ml	28,6	80	87,7	92,6	69,6	**<0,0001**
CRP	≥0,3 mg/dl	7,1	80	64	92,3	37,2	**0,001**
Kombination IL-6 & CRP	wie oben	168	75	98,2	91,8	93,8	**<0,0001**

NPV = negativer prädiktiver Wert, PPV = positiver prädiktiver Wert. p-Werte <0,05 gelten als signifikant und sind fett gedruckt

Bei der weiteren Berechnung stellte sich heraus, dass kein einzelner Biomarker eine absolut sichere Unterscheidung zwischen Infektion und aseptischer Lockerung erlaubte, da es eine deutliche Überlappung der Einzelwerte in den beiden Gruppen gab. Lediglich der IL-6-Wert war bei einem Grenzwert von 5,12 pg/ml mit einer 28,6-fach höheren Wahrscheinlichkeit einer Infektion assoziiert (Tabelle 2). Wurden verschiedene Kombinationen der einzelnen Marker untersucht, so zeigte sich, dass eine Kombination zwischen einem IL-6-Wert >5,12 pg/ml und einem CRP-Wert ≥0,3 mg/dL mit einer 168-fach höheren Wahrscheinlichkeit einer Infektion assoziiert war. Die Spezifität dieses Kombinationsmarkers betrug 98,2 % (Tabelle 2).

Schlussfolgerung der Autoren

Für die Praxis rechnen die Autoren die Aussagekraft ihres Kombinationsmarkers anhand der untersuchten Patientenpopulation vor. Von den 57 Patienten mit aseptischer Prothesenlockerung wurden bereits durch die Bestimmung des IL-6-Wertes 50 Personen richtig in die Gruppe der nicht-infizierten Patienten eingeordnet. 23 Patienten hatten ein erhöhtes IL-6 (>5,12 pg ml), darunter fanden sich aber 7 Personen, bei denen letztlich keine Infektion bestätigt werden konnte. Von diesen 7 Patienten hätten 6 durch zusätzliche Bestimmung des CRP (Grenzwert für vermutliche Infektion: ≥0,3 mg/dl) als nicht-infiziert erkannt werden können. Somit wäre bei Verwendung des Kombinationsmarkers nur bei einem Patienten fälschlicherweise eine Infektion vermutet worden, für die sich später bei der Operation keine Bestätigung ergab.

Kommentar des korrespondierenden Referenten

Die frühzeitige Erkennung einer Infektion ist für einen Patienten mit Gelenkendoprothese von weitreichender Bedeutung. Treten nach mehreren Jahren erfolgreicher Prothesennutzung erstmals wieder Beschwerden auf, so ist der Patient meist stark beunruhigt. Er fürchtet eine Infektion, deren ungünstige Folgen für den Erhalt der Extremitätenfunktion jedem Laien geläufig sind. Eine Infektion bedeutet Prothesenausbau, mikrobiologische Diagnostik, zielgerechte Antibiotikatherapie und letztlich wieder den Versuch eines erneuten Protheseneinbaus. Während der Phase der oft mehrwöchigen Antibiotikatherapie muss der Patient ruhig liegen und kann die Extremität nur sehr eingeschränkt bewegen. Auch bei regelrecht durchgeführter Antikoagulation kann es durch die erzwungene Bettruhe zu Thrombosen und nachfolgend zu Embolie-Ereignissen kommen. Die Bettruhephase begünstigt auch die Entstehung von Pneumonien und Harnwegsinfektionen. Der sog. zweizeitige Prothesenwechsel nach Antibiotikatherapie führt oft nicht mehr zu dem gleichen funktionellen Ergebnis wie die erste Implantation. Die Umgebung des Gelenkes ist durch die abgelaufene Infektion deutlich geschädigt und vernarbt. Ein erneutes Aufflammen der Infektion kommt in diesen Fällen durchaus vor. Ein dritter Versuch wird meist nicht unternommen, so dass in diesen Fällen nur die Gelenkversteifung bleibt.

Auch für den behandelnden orthopädischen Chirurgen ist eine frühe Erkennung einer Infektion wichtig. Die Entscheidung zum ein- oder zweizeitigen Prothesenwechsel könnte bei entsprechend aussagekräftiger präoperativer Diagnostik bereits im Vorfeld getroffen werden. Liegt eine Infektion vor, braucht im OP-Saal keine neue Endoprothese bereit zu liegen, sondern es müssen reichlich Spüllösungen und ein Spacer (=Platzhalter zum Erhalt des Gelenkspaltes) bereitgestellt werden.

Die Erkennung einer hochgradigen Infektion ist vor der Operation meist kein Problem, da das Gelenk massiv gerötet und überwärmt ist.

Der Patient hat oft Fieber und die Funktion des Gelenkes ist dramatisch eingeschränkt, da jede Bewegung massive Schmerzen hervorruft. Gelegentlich tritt aus einer Fistel Eiter aus (Abb. 1). Bei einem solchen Eiteraustritt kann sofort ein Abstrich entnommen und die mikrobiologische Diagnostik daraus eingeleitet werden. Bereits unter der Operation kann dann gezielt mit einer wirksamen Antibiotikatherapie begonnen werden. Schwieriger wird es, wenn nur gelegentliche Schwellungen und nächtliche Schmerzen auftreten, das Gelenk aber belastbar bleibt. In diesen Fällen muss präoperativ die differenzialdiagnostische Abgrenzung zwischen aseptischer Lockerung und niedrigschwelliger Infektion erfolgen. Die Autoren der vorliegenden Studie schlagen vor, hierzu eine Kombination von Labormarkern, die auf biologische Prozesse reagieren und daher in diesem Zusammenhang als Biomarker bezeichnet werden, heranzuziehen.

An den Ergebnissen war bemerkenswert, dass das Procalcitonin (PCT) im Serum offenbar nur gering auf einen niedrigschwelligen Protheseninfekt reagiert. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien, die zeigen, dass der PCT-Wert bei relativ abgegrenzten Infektionen wie beispielsweise Abszessen oder zentralnervösen Infektionen nicht oder nur sehr gering erhöht ist [2]. PCT ist ein aus 116 Aminosäuren bestehendes, natürlicherweise im menschlichen Körper vorkommendes Peptid. Sehr niedrige Messwerte <0,05 ng/ml sind somit normal. Werte im Messbereich zwischen 0,06 ng/ml und 0,5 ng/ml können bei chronischen, gering aktiven bakteriellen Infektionen vorkommen. Diese niedrigen Werte können mit dem hochsensitiven PCT-Test (PCT sensitive Kyptor®, Fa. Brahms), der in der vorliegenden Studie verwendet wurde, erfasst werden. Dennoch lässt die Studie erkennen, dass PCT-Erhöhungen in diesem niedrigen Wertebereich nur sehr begrenzt mit dem Vorliegen einer bakteriellen Gelenkinfektion bei Patienten mit Endoprothese korrelieren.

Abb. 1. Eiteraustritt aus einer Fistel nach Hüftprothesen-Implantation
© Prof. Dr. Trautmann, Neu-Ulm

Die beste Balance zwischen Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten bot eine Kombination von IL-6-Messwert und CRP. Bereits für sich allein war das proentzündliche Zytokin IL-6 bei niedrigschwelligen Gelenkinfektionen in der Regel >5,12 pg ml erhöht. In Kombination mit dem CRP-Wert ergab sich eine noch bessere Differenzierung. Weitere, bevorzugt multizentrische Studien mit noch größeren Patientenzahlen sollten diese Kombination von Markern weiter evaluieren.

Die Autoren einer kürzlich publizierten Übersichtsarbeit zur Entstehung von Gelenkinfektionen nach Implantation von Endoprothesen haben darauf hingewiesen, dass eine Infektion nach

längerer Prothesennutzung durch zwei Mechanismen zustande kommen kann: Zum einen können „schlafende", niedrig virulente Keime, die bei der Erstoperation in das OP-Gebiet verschleppt wurden, nach längerer Zeit wieder zum Leben erwachen, wenn besondere Belastungen oder Medikamente hinzukommen. Stressbelastungen, zusätzliche schwere Erkrankungen oder eine Corticoidmedikation können zu einer solchen Störung der Balance zwischen schlafenden Erregern und Immunabwehr führen. Ein zweiter Mechanismus wird seltener beobachtet: Bei einer Bakteriämie, die durch eine invasive ärztliche oder zahnärztliche Maßnahme ausgelöst wird, können Keime in die Blutbahn des Patienten eindringen und das Kunstgelenk hämatogen besiedeln. Dies kann beispielsweise bei eingreifenden zahnärztlichen Maßnahmen der Fall sein. Auch bakterielle Infektionen an anderer Körperstelle können septisch streuen und zu einer hämatogenen Gelenkinfektion führen. Patienten, die eine Gelenkendoprothese tragen, sollten daher ihren Zahnarzt frühzeitig darüber informieren, damit eine adäquate perioperative Antibiotikaprophylaxe durchgeführt werden kann! Infektionen an anderer Körperstelle müssen gezielt diagnostiziert und antibiotisch therapiert werden. Dies sind Möglichkeiten zur Vermeidung von Gelenkinfektionen, für die der Patient selbst Verantwortung übernehmen muss. Eine entsprechende Aufklärung sollte durch den erstoperierenden Chirurgen erfolgen [3]. ■

Literatur

1. Ettinger M et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. Clin Infect Dis 2015;61:332-341.
2. Hoshina T et al. The uselessness of procalcitonin in the diagnosis of focal bacterial central nervous system infection. J Infect Chemother 2015;21:620-622.
3. Triantafyllopoulos G et al. Patient, surgery, and hospital related risk factors for surgical site infections following total hip arthroplasty. Scientific World Journal 2015; article ID 979560 (online)

Der Autor:
Hardy-Thorsten Panknin
Fachjournalismus Medizin –
Schwerpunkt Klinische Infektiologie
und Kongressmanagement
Badensche Straße 49
D-10715 Berlin
E-Mail: ht.panknin@berlin.de

Korrespondierender Referent:
Prof. Dr. med. Matthias Trautmann
Institut für Krankenhaushygiene
Klinikum Stuttgart

Finde uns auf Facebook
www.facebook.com/mtadialog

MTA Dialog
Die Fachzeitschrift der Technischen Assistenten in der Medizin

Bist DU unser FAN?!