

Circulating Biomarkers for Discrimination Between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection, and High-Grade Septic Failure

Max Ettinger,¹ Tilman Calliess,¹ Jan T. Kielstein,² Jasmin Sibai,¹ Thomas Brückner,¹ Ralf Lichtinghagen,³ Henning Windhagen,¹ and Alexander Lukas^{2,4}
Clinical Infectious Diseases® 2015;61(3):332–41

Hintergrund:

- Prothetische Versorgung von Gelenken boomt und wird whs. weiter zunehmen
- Die Zahl der Protheseninfekte ist über die letzten 20 Jahre ungefähr stabil
- Es ist daher mit einer Zunahme der medizinischen und ökonomischen Probleme in diesem Zusammenhang zu rechnen
- Prothesenspätingefekte (low-grade) sind klinisch oft schwer zu unterscheiden von aseptischer Prothesendysfunktion (Lockerung)
- Klinik und Laborparameter (CRP/Leukos) sind oft wenig zuverlässig bei der Diagnose von low-grade-Infekten
- Verfälschung der Diagnostik durch Begleiterkrankungen und Therapien (chronisch inflammatorische Erkrankungen, antibiotische Vorbehandlung)
- Das hat zur Folge, dass womöglich Revisionsprothesen in infiziertes Gewebe implantiert werden. Andererseits bei falscher Diagnose eines Protheseninfektes möglicherweise unnötig mehrzeitige Prothesenwechsel durchgeführt werden, mit zusätzlicher Belastung des Patienten und des Gesundheitssystems

Einteilung von Protheseninfekten und Diagnostik:

- Früh- (<3 Monate) und Spätinfekte (>3 Monate)
- Akute perioperative Infekte mit frühem postoperativen Beginn und Nachweis von hochvirulenten Keimen
- Primär chronische low-grade-Infekte mit verzögertem Beginn und Nachweis von niedrigvirulenten Keimen oder small-colony-forming Bakterienstämmen
- Spät auftretende hämatogene Infekte mit hochvirulenten Keimen
- Standarddiagnostik: Histologie der periprothetischen Membran UND Mikrobiologie

Fragestellung:

- Identifikation von Biomarkern zur Vorhersage von und Unterscheidung zwischen aseptischen, low-grade (und high-grade) Infekten bei Patienten vor Prothesenrevision
- Festlegung der optimalen cutoff-Werte

Methoden:

- Einschlusskriterien: Indikation für eine Revisionsarthroplastie von Hüfte, Knie oder Schulter aufgrund von aseptischer Prothesendysfunktion, high-grade-Infekt oder vermutetem low-grade-Infekt
- Ausschlusskriterien: Malignome, rheumatische Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankungen, chronische Infektionen (HIV/HepC). Symptombeginn <4 Wochen nach Prothesenimplantation. Kürzliche antibiotische Vortherapie.
- Patienten mit high-grade (klinischem) Infekt wurden von der Auswertung ausgeschlossen (n=21), da die Differenzierung zwischen aseptisch (n=57) und low-grade Infekten (n=20) das Ziel war
- Intraoperative Probenentnahme von 8 Biopsien/Punktaten für Mibi und Histo

Ergebnisse:

- Biomarker-Panel: Leukos, CRP, PCT, TNF- α , IL-6, IL-10, LBP
- Die Kombination aus IL-6 und CRP war am besten zur Differenzierung zwischen aseptisch und low-grade geeignet
- → Fünf low-grade Infekte und eine aseptische Prothesendysfunktion falsch eingeteilt

Predicting Cause of Joint Failure With a Joint Biomarker Model:

- IL-6 >5.12 pg/mL + CRP >0.3 mg/dL = high-risk group
 - odds ratio von 168 (95% CI, 16.36–4233.3)
 - negativ prädiktiver Wert (NPV) von 91.8%
 - positiv prädiktiver Wert (PPV) von 93.8%
- IL-6 >5.12 pg/mL + CRP <0.3 mg/dL = medium-risk group und
IL-6 \leq 5.12 pg/mL + CRP <0.3 mg/dL = low-risk group
 - odds ratio von 24.7 (95% CI, 2.46–601.14)
 - negativ prädiktiver Wert (NPV) von 83.1%
 - positiv prädiktiver Wert (PPV) von 83.3%

Diskussion:

- PRO
 - High-grade-Infekte ausgeschlossen (da klinisch diagnostizierbar)
 - Ausschluss anderer Einflussfaktoren (chronische Entzündungszustände, antibiotische Vortherapie)
 - Isolation von ausschliesslich niedrig virulenten Keimen in den als low-grade identifizierten Infekten
- CONTRA
 - Nicht auf Allgemeinpopulation verallgemeinerbar (wegen der Ausschlüsse)
 - Anzahl Patienten in den einzelnen Gruppe eher gering

Vor Anwendung in der Praxis weitere Untersuchungen an mehr (heterogeneren) Patienten nötig