

Leukozytenesterase und Alpha-Defensin bei Endoprotheseninfektionen

Spezifische Testmethoden mit moderater Sensitivität

Problem

- Infektionen stellen trotz ihrer in den letzten Jahren rückläufigen Inzidenz unverändert eine gefürchtete Komplikation nach Hüft- und Kniegelenkersatz dar
- Die frühe Differenzierung zwischen septischen und aseptischen Ereignissen wie Prothesenlockerungen ist therapieentscheidend
- Neben klinischen und radiologischen Befunden sind laborchemische und mikrobielle Analysen der synovialen Flüssigkeit wegweisend
- Leukozytenesterase (LE) kann am Point-of-Care (POC) mittels Teststreifen, Alpha-Defensin (AD) im Labor durch ELISA gemessen werden



www.bg-kliniken.de

Versuchsaufbau

- Prospektive diagnostische Kohortenstudie, 2018–2022, BG Klinik Tübingen
- 249 Teilnehmende mit vermuteten periprotetischen Infektionen (PJI)
- Untersuchung von Gelenkaspiraten: aerobe und anaerobe mikrobielle Kulturen, synoviale Leukozyten, polymorphkernige Granulozyten (PMN), C-reaktives Protein (CRP), LE, AD
- Infekt-Definition nach Kriterien der European Bone & Joint Infection Society (EBJIS)

Ergebnis

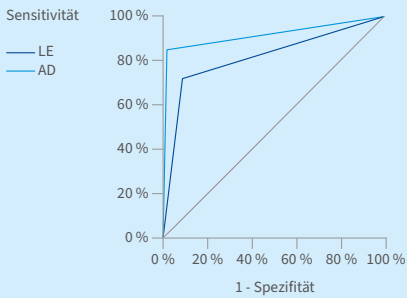
Mikrobiologisch und histologisch nachgewiesene Infektionen: 22 %

Flächen unter den Receiver Operating Characteristics (ROC): LE 82 %, AD 93 %

LE eignet sich als POC-, AD ELISA als Bestätigungstest

Variable	PJI	Keine PJI
N	54	195
Alter, Jahre (SD)	68 (13)	67 (12)
Frauen, n (%)	18 (16)	92 (84)
Gelenk, n (%)		
Hüfte	13 (18)	58 (82)
Knie	41 (23)	137 (77)
CRP; mg/l	2,12 (3,59)	0,23 (0,43)
Leukozyten / ml	30,21 (43,25)	0,93 (1,35)
PMN (%)	76 (21)	30 (20)
AD, numerisch	2,86 (1,86)	0,07 (0,20)

Sensitivität



Was bisher bekannt ist

Hüft- und Kniegelenkersatzoperationen aufgrund verschleißbedingter und posttraumatischer Arthrosen gehören zu den effektivsten, Gesundheitstechnologien der jüngeren Medizingeschichte. Die mit ihnen assoziierten Infektionsraten konnten in den Industrienationen dank neuer Hardware, Umsetzung zahlreicher Prozess-Standards (u.a. WHO Surgical Safety Checklist, peri-operativer antimikrobieller Prophylaxe, antibiotikahaltiger Zemente, minimal-operativer Zugangswege), nicht zuletzt auch von Fast-Track-Konzepten und Prärehabilitation auf weit unter 2 %, reduziert werden. Trotz oder gerade wegen dieser klaren Erfolgsgeschichte wird die zunehmende Eingriffshäufigkeit aufgrund der Umkehrung der Alterspyramide, der Lebensstilveränderung und der gesellschaftlichen Wünsche und Forderungen exponentiell steigen – und damit interprofessionelle Teams zwangsläufig mit zunehmend komplexeren periprotetischen Infektionen (periprosthetic joint infection, PJI) konfrontieren. Zahlreiche Register, u.a. das Endoprothesenregister Deutschland (EPRD), skandinavische Register sowie diejenigen in Großbritannien und den USA u.v.m., überwachen den Langzeitverlauf nach einem Gelenkersatz und stellen sicher, dass Revisionen aufgrund einer PJI dokumentiert werden.

Die Differenzierung zwischen einer aseptischen Lockerung und einer Infektion ist therapeutisch wegweisend. Neben klinischen Variablen und der radiologischen Bildgebung spielt die Labordiagnostik auf der Basis systemischer Parameter (u.a. Blutbild, CRP, proinflammatorische Zytokine) und lokaler Marker aus der Gelenkflüssigkeit eine entscheidende Rolle, ergänzt durch die Histologie des umliegenden Gewebes im Einklang mit den Kriterien der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) von 2021. Alpha-Defensin (AD) wird von menschlichen Zellen in die Gelenkflüssigkeit ausgeschieden, um Krankheitserreger zu neutralisieren. AD kann mit kommerziellen Testkits oder mittels ELISA nachgewiesen werden. Die Methode ist akkurat, erfordert jedoch die Kultivierung des Aspirats aus der Synovialflüssigkeit und ist ressourcenintensiv. Es existieren zudem unterschiedliche pathologische Grenzwerte, welche von >1,0 mg / l über 5,0 mg / l bis >10 mg / l reichen. Die semiquantitative Teststreifenreaktion auf die Leukozyten-Esterase (LE) Aktivität in der Synovialflüssigkeit (oft positiv bei >100 / µl) wurde als Point-of-Care (POC) Methode zur Erkennung einer PJI vorgeschlagen. Sie muss zusammen mit der Leukozyten- und polymorphkernigen Granulozytenzahl (PMN) in der Punktatflüssigkeit interpretiert werden.

Die hier zusammengefasste Studie sollte die bereits vorhandenen wissenschaftlichen Informationen zu beiden Markern für oder gegen ihren Stellenwert bei der Erkennung oder beim Ausschluss einer periprotetischen Infektion erhärten.

Studiendesign und Resultate

Analysiert wurden die Daten von 249 Patientinnen und Patienten bzw. Unfallversicherten (139 [56 %] Männer, 110 Frauen [44 %], Durchschnittsalter 67 [SD 12, Spanne, 24 bis 91] Jahre), welche zwischen April 2018 und August 2022 mit dem Verdacht auf eine akute, subakute oder chronische Infektion einer Totalendoprothese in der BG Klinik Tübingen behandelt wurden. Knie- und Hüftgelenke waren in 178 (72 %) und 71 (28 %) der Fälle betroffen. Neben einem direkten mikrobiellen Erregernachweis (aerobe und anaerobe Blutkulturen über bis zu zwei Wochen) wurden in der mittels Gelenkpunktion gewonnenen Aspirat-Flüssigkeit die Konzentrationen synovialer Leukozyten, PMN und des C-reaktiven Proteins (CRP) bestimmt, ergänzt um einen LE-Teststreifen-Test (Combur 10, Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) sowie die in einem externen Referenzlabor durchgeführte Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Messung von AD. Eine PJI gemäß den EBJIS-Kriterien wurde bei 54 der Verdachtsfälle bestätigt, entsprechend einer Prävalenz bzw. Vortest-Wahrscheinlichkeit von 22 %.

Die Flächen unter den Receiver Operating Characteristics (ROC) betrugen 82 (95 % Konfidenzintervall [KI] 75–90) % für den LE-Streifentest und 93 (95 % KI 88–98) % für die AD-ELISA bei einem Schwellenwert von 10–25 Leukozyten/µl Punktatflüssigkeit. Die Sensitivität und Spezifität betrugen 72 bzw. 92 % für den LE-Streifentest und 87 bzw. 99 % für die AD-ELISA.

Bedeutung für die klinische Versorgung und Forschung in den BG Kliniken

Der LE-Streifen-POC-Test des Gelenk-Aspirats liefert eine hohe diagnostische Genauigkeit im Szenario einer PJI und kann insb. im positiven Fall den klinischen Verdacht untermauern. Neben dem direkten Erreger-Nachweis im Punktat, im Gewebe und in der Sonikations-Flüssigkeit explantierter Hardware stellt die ELISA-Bestimmung von AD eine der derzeit genauesten Labor-Methoden dar, um eine PJI auszuschließen oder nachzuweisen.

