

Geleitwort

Seit Erscheinen des bis dahin letzten Bandes der Schriftenreihe 2015 ereignete sich viel. Im Dezember 2016 wies das Landgericht Hannover die Pflichtteilsklage der Tochter des Stifters nach rund 15-jähriger Prozessdauer ab. Das Urteil wurde rechtskräftig. Die Beendigung des Prozesses entlastete nicht nur die Stiftung von den umfangreichen Rückstellungen, die Jahr um Jahr in die Jahresabschlüsse eingestellt werden mussten; sie verschaffte ihr vor allem freie Hand in der Weiterentwicklung des in den Unternehmen der Röver-Gruppe steckenden Stiftungsvermögens.

Im März 2019 konnte die Stiftung den 100. Geburtstag des Stifters mit einem Festakt in der Klinik Niedersachsen in Bad Nenndorf feiern, dem Unternehmen, das er sein Lebenswerk nannte. Dass Susanne Röver, eine Enkelin des Stifters, Tochter seines verstorbenen Sohnes, zusammen mit ihrer Mutter an der Veranstaltung teilnahm und ein bewegendes Grußwort sprach, wird den Stifter, wenn er, wie er zu sagen pflegte, von „Wolke Sieben“ herunterschauen werde, ebenso herzlich erfreut haben, wie die Feststellung, dass in den rund 15 Jahren nach seinem Tode erfolgreich auf den Weg gebracht wurde, was er von seiner Stiftung erwartete, nämlich der Gesellschaft zurückzugeben, was zu erwerben sie ihm ermöglicht hatte.

Zweck der Stiftung ist nach dem Willen des Stifters, verkürzt gesagt, die Förderung von Innovation und Effizienz im Gesundheitswesen. Die Stiftung erfüllt diese Aufgabe durch die Finanzierung medizinischer und sozialwissenschaftlicher Grundlagenforschung im Bereich der Akutversorgung oder der Rehabilitation. Der jetzt vorgelegte Band fasst die Ergebnisse mehrerer orthopädischer Forschungsprojekte zusammen, die in der Orthopädischen Klinik im Annastift der Medizinischen Hochschule Hannover ausgeführt wurden. Derzeit laufen mehrere auf eine mehrjährige Dauer angelegte, von der Stiftung finanzierte Forschungsvorhaben aus diesem Bereich der Medizin sowie aus der Neurologie und der Neurochirurgie. Indem sie auf diese Weise einen Beitrag zum medizinischen Fort-

schritt leistet, erfüllt die Stiftung ein weiteres Anliegen des Stifters und rechtfertigt seine großherzige Stiftung.

Hannover, im Dezember 2020

Das Kuratorium der Stiftung: Dr. U. Stobbe, P. Lükermann, C. Schwiening

Vorwort

Orthopädie und Orthopädische Chirurgie werden heute im Wesentlichen von einer Medizin bestimmt, die mittels Implantaten verloren gegangene Funktionen des Körpers wiederherstellt. Implantate können in temporäre Implantate, wie z.B. Knochenschrauben in der Frakturbehandlung und Dauerimplantate, wie z.B. Gelenkendoprothesen, eingeteilt und unterschieden werden. Die Implantatemedizin hat sich seit den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts im enormen Maße entwickelt und muss in mannigfaltiger Weise besondere Merkmale leisten. Implantate müssen zum einen mechanischen Ansprüchen des Skelettes entsprechen, zum anderen über einen Zeitraum z.T. von mehreren Dekaden funktionieren. Dazu müssen sie maximalen Kräften begegnen, doch auch einer Dauerbelastung widerstehen. Gleichzeitig sind sie Körpermedien mit z.T. hoher Aggressivität ausgesetzt, so dass Korrosionsprozesse und Protein-Ablagerungen eine besondere materialtechnische Herausforderung darstellen. Als Fremdkörper werden sie vom Immunsystem als Antigen erkannt und müssen sich mit bestimmten Abwehrreaktionen auseinandersetzen. Implantate bedeuten jedoch auch noch weitere Herausforderungen für den Organismus. Sogenannte zementfreie Endoprothesen müssen in den Körper einheilen. Knochensubstanz muss die künstliche Oberfläche akzeptieren und eine feste Knochenimplantatverankerung herstellen. Hierzu sind Operationstechniken notwendig, die den Knochen schonend behandeln und eine Verformung und Knochenzerstörung verhindern. Unser Organismus reagiert auf Implantate auch mit mechanischen Gesetzmäßigkeiten. So steifen besondere Endoprothesen Knochenröhren z.T. aus, was dann eine besondere Reaktion des Knochens auf die Implantate mit Knochenabbau oder -umbau bedeutet. Implantate verändern auch das Gelenkspiel. So werden bei Knieprothesenimplantationen die normalen kinematischen Verhältnisse des Kniegelenks derart verändert, dass der Organismus später lernen muss, mit veränderten kinematischen Gesetzmäßigkeiten im Knie eine Aktivierung der Kniemuskulatur adäquat durchführen zu können. Dies bedeutet für das neuromusku-

läre System der Sehnen, Muskeln und entsprechenden zentral-neuralen Steuerungen eine erhebliche Herausforderung. Implantate im traumatologischen Bereich stören auch die innerorganischen Abläufe, sobald ihre primäre Funktion einer Knochenschienung nicht mehr nötig ist, da die Situation bereits geheilt ist. In solchen Fällen lange einsitzender Implantate kommt es zu Problemen, so dass seit Jahrzehnten an resorbierbaren Implantatmaterialien geforscht wird. Auch hier ist die Implantatsituation komplex, da die Abbauprodukte von resorbierbaren Implantaten wiederum eine eigene Materialklasse darstellen, die wiederum eine spezifische Reaktion des Organismus auf diese Abbauprodukte hervorruft. Zuletzt ergeben sich heute auch neue Fragen zur Implantatfunktion, da Erfahrungen zeigen, dass der Zustand von Implantaten nach 20 bis 30 Jahren Implantationszeit nicht ohne Probleme einschätzbar ist. Der gesamte Aspekt des Implantatversagens, der Implantatkorrosion, der Implantatinfekte und der Diagnostik von Implantatveränderungen ist ein Bereich, der in jüngster Zeit in den Mittelpunkt der Implantatforschung getreten ist. Hier müssen in Zukunft wesentliche Parameter zellulären Reaktion auf Implantate verstanden werden, die dann für prognostische Zwecke, etwa einer Implantatlockerung oder Implantatinfektion als Indikator nutzbar sind.

Im vorliegenden Band werden einige Arbeiten zur Grundlagenforschung in der klinischen und experimentellen Implantatemedizin vorgestellt. Die wissenschaftlichen Arbeiten beschäftigen sich mit der Implantatemedizin in seiner gesamten Bandbreite von der präoperativen bis hin zur postoperativen Situation.

In der Arbeit „Zirkulierende Biomarker zur Unterscheidung zwischen aseptischen Lockerungen, low-grade Infektionen und septischen Prothesenversagen (Ettinger et al.)“ wird auf das in letzter Zeit drängende Problem der mangelnden Einschätzung der Endoprothesenfunktion nach bereits langjähriger Verankerung und Implantation eingegangen. Im klinischen Alltag ist ein unklarer Schmerz in Verbindung mit Implantaten ein häufiges Problem, was in seiner diagnostischen Realität nicht trivial ist. Solche Schmerzzustände müssen aufgeklärt werden, da einige Situationen ein erhebliches Risiko, z.T. auch mit Lebensgefahr für den Patienten, darstellen. Insbesondere die Implantatinfektionen können unterschwellig und versteckt verlaufen, dann in einem plötzlichen Ausbruch eine besondere Gefahr für den Patienten darstellen. Daher ist es von großer Bedeutung, frühzeitig bei implantatbezogenen Schmerzen eine Implantatinfektion beweisen zu können.

Ein besonders eleganter Weg einer einfachen Diagnostik einer solchen Infektion wurde in dieser Arbeit verfolgt. Die Vision des Projektes ist, Moleküle und Proteine im Blut zu identifizieren, die spezifisch bei Infektionen vermehrt sind und damit als einfacher Bluttest feststellbar sind. Die Thematik von Biomarkern für Infektvorhersagen beschäftigt die Medizin seit Jahren, es konnten bisher jedoch kaum Faktoren mit einer hohen Sensitivität und Spezifität gefunden werden. Aus der vorliegenden Arbeit ergeben sich nun neue Ansätze, dass mit den Faktoren IL-6 und CRP eine hervorragende Differenzierung zwischen einer low-grade Infektion und einer high-grade Infektion sowie einem nicht-infektiösen Geschehen machbar ist. Der besondere Vorteil dieses Verfahrens liegt in einem kostengünstigen Test, so dass die spezifische Diagnostik in der Implantologie einen wesentlichen Fortschritt gemacht hat. Mit der Präsentation der vorliegenden Biomarker bietet sich für die Orthopädie in den nächsten Jahren die Möglichkeit, entsprechende Problemlagen bei Patienten schneller und wirtschaftlich kostengünstig identifizieren zu können.

Eine weitere Grundlagenarbeit beschäftigt sich mit den intraoperativen Vorgängen bei der Implantateinbringung. In vielen Feldern der Knochen- und Gelenkchirurgie werden Implantate in Bereiche eingebracht, bei denen zuvor mit technischen Instrumenten ein Knochenbett geformt wurde. So werden bei Hüft- und Knieprothesen z.B. Flächen gefräst, die später eine präzise Auflagefläche für Hüft- oder Knieimplantate benötigen. Bei korrigierenden Gelenkeingriffen werden Knochen getrennt und durch präzise Kantenschnitte versetzt, so dass andere Belastungszustände später für die Gelenke existieren. Auch hier werden dann entsprechende Implantatplatten eingebracht, die die versetzten Knochenanteile fixieren. Für die Präzision des Verfahrens und die Notwendigkeit, Knochen thermisch nicht zu zerstören, existieren heute noch keine optimalen Fräs- und Säge Techniken. Sämtliche Sägevorgänge an Knochen werden mit oszillierenden Sägen durchgeführt, die wiederum thermische Effekte erzeugen, die wiederum Zellen und organisches Material zerstören. In der Arbeit „Entwicklung eines Weichteilschutzes zur klinischen Anwendung des Wasserabrasivstrahlverfahrens als Osteotomiewerkzeugs“ (Schmolke et al.) wird eine sehr elegante Methode zur Herstellung von Knochenschnitten vorgestellt. Diese experimentelle Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit Medizinern und Ingenieuren durchgeführt und hatte zum Ziel, ein Verfahren zum Trennen von Knochen mittels Wasserstrahl zu klini-

scher Reife zu bringen. Wasserstrahlverfahren hinterlassen keine thermischen Defekte und sind präzise steuerbar, wie es z.B. aus der Metalltechnik bekannt ist. Problematisch im klinischen Einsatz ist jedoch, dass die Trennsysteme von bedeutenden Strukturen, wie z.B. Sehnen, Muskeln, Nerven und Blutgefäßen abgeschirmt sein müssen, so dass diese weichteiligen Strukturen geschützt werden müssen. In dem Projekt wurde ein spezieller Weichteilschutz entwickelt, der in Zusammenarbeit mit dem Wasserstrahlverfahren ein sauberes und zukunftsgewandtes Trennen ermöglicht. Obwohl die Technologie bis zur Marktreife noch weiterer Entwicklung bedarf, ist bereits ein Meilenstein in der Weiterentwicklung geschehen, der zukünftig insbesondere bei der Weiterentwicklung der roboterassistierten Operationssysteme einen besonderen Wert erfahren könnte.

Einen wesentlichen Beitrag zur Implantatemedizin leistet auch ein weiteres Projekt „Entwicklung, Herstellung und biomechanische Testung von Schrauben und Schlagdübeln aus Knochenmaterial zur Osteosynthese und rekonstruktiven Fußchirurgie“ (Schmolke et al.). Das Ziel dieses Projektes war Implantatmaterialien für eine temporäre Stabilisierung im Gelenk- und Skelettsystem zu finden, die sich hervorragend an die organische Umgebung im Menschen anpassen. Die Problematik bisheriger resorbierbarer Materialien aus Kunststoffen zeigte im Wesentlichen Fremdkörperreaktionen, da sich das künstliche Material zu sehr vom menschlichen Knochenmaterial unterschied. Durch PH-Wertveränderungen wurden durch solche Implantate z.T. Schäden erzeugt, so dass eine materialtechnische Entwicklung von resorbierbaren Schrauben einen besonderen Stellenwert hat. Im vorliegenden Projekt wurde die innovative Idee, Implantate aus dem körpereigenen Material Knochen herzustellen, realitätsnah umgesetzt. In einem Modellversuch als Knochendübel, der z.B. Frakturen stabilisiert oder Sehnen am Knochen refixiert, wurde ein Implantat geschaffen, das aufgrund seiner Eigenschaften als Knochentransplantat ideale Eigenschaften für ein temporäres Implantat im Körper darstellt und gleichzeitig in seiner mechanischen Eigenschaft so optimiert wurde, dass eine stabile Fixierung von Sehnen am Knochen letztendlich möglich war. In diesem Projekt konnte bereits gezeigt werden, dass man mit einer endogenen bovinen Kortikalistransplantation einen Dübel schaffen kann, der im menschlichen Körper adäquat mechanisch funktioniert – ein großes Potential für eine auch biologisch gut verträgliche Implantation. Damit könnte eine

ganze Materialklasse an einfachen, unkomplizierten und biologisch verträglichen Implantaten geschaffen werden.

Weitere Forschungsarbeiten beschäftigen sich mit einer relativ häufigen Erkrankung der Hüfte, die fatale Wirkungen hat, da der Knochen des Hüftkopfes nekrotisiert und häufig eine Hüfttotalendoprothese verlangt (Flörkemeier et al.) Fatal ist die Situation deshalb, da häufig Patienten unter 40 Jahren betroffen sind und auch Schwangerschaften dem Problem zugrunde liegen können. In dem Projekt wurden die molekularbiologischen Prozesse, die der Hüftkopfnekrose in Abgrenzung zur Koxarthrose zugrunde liegen, untersucht, um neue und besser angepasste Therapiekonzepte entwickeln zu können. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse sollte die Möglichkeit neuer Behandlungsmethoden vor allem der Hüftkopfnekrose untersucht werden. Diese Arbeit konnte anhand von teilweise RNA-Analysen aus dem femoralen Markraum sowie von Blutserumanalysen Signalproteine detektieren, die mit dem Auftreten einer Hüftkopfnekrose korrelieren können. Es konnte gezeigt werden, dass nicht ein einzelner Faktor eine Aussage zulässt, sondern eine Kombination von Faktoren die Chancen deutlich verbessert. Weitere Untersuchungen von Biomarkern könnten möglicherweise noch die Genauigkeit der Vorhersage verbessern, was in nachfolgenden Studien zu eruieren ist. Ferner könnten als mögliche Therapieansätze gezielt Agonisten bzw. Antagonisten der zu untersuchenden Wachstumsfaktoren und Signalproteine in Betracht kommen.

In einer letzten wissenschaftlichen Studie dieses Bandes wird auf die operative Situation nach Endoprothesenimplantation eingegangen. Wie eingangs schon mitgeteilt, verändern Kunstgelenke die Kinematik eines Gelenkes gegenüber der ursprünglichen anatomischen Situation deutlich. Auch wenn die Gelenkfunktionen des Kunstgelenkes einwandfrei sind, haben viele Patienten doch Schwierigkeiten, mit der Aktivierung ihres neuromuskulären Systems die alte Gelenkfunktion nachzuahmen und damit weitgehend wiederherzustellen. In der heutigen klinischen Medizin kommt daher der postoperativen physiotherapeutischen Behandlung eine besondere Bedeutung zu. Durch spezifische Maßnahmen soll die neue Gelenkfunktion frühzeitig gelernt werden und insbesondere Aktivierungsmechanismen von Muskeln für die neue Gelenkfunktion eine schnelle Selbstverständlichkeit des Alltags werden. Hierzu wurde eine Reha-Konzeptstudie „Effektivität rehabilitativer Therapieverfahren primärer Knie-TEP-Implantation“

(Tostmann und Flörkemeier) konzipiert, die sich mit unterschiedlichen Reha-Konzepten nach Standard-Knieendoprothesenimplantation auseinandersetzt. Obwohl die geplante Studie aus Gründen der veränderten Gesundheitsprogrammatik in Deutschland nicht zu Ende geführt werden konnte, zeigt das Paper doch ein hervorragendes Konzept einer zukünftigen Vergleichsstudie für rehabilitative Verfahren nach Knieprothesenimplantationen. Das Konzept sieht vor, eine Standardtherapie, bestehend aus vierzehn verschiedenen Leistungen und spezifischen Therapieprogrammen mit einem zweiten Programm mit dem Schwerpunkt Gehtraining, einem dritten Programm mit Schwerpunkt Standrad/Rotomed und einem vierten spezifischen Therapieprogramm Flossenschwimmen zu vergleichen. Jedes dieser Schwerpunktprogramme beinhaltet fünfzehn verschiedene Leistungen mit einer spezifischen Schwerpunkt-Adressierung. Die Messparameter der Studie sehen eine instrumentale Ganganalyse, Erfassung des Knee Society Scores und des SF-36-Gesundheitsfragebogens sowie die Messung der Schmerzintensität (visuelle analoge Schmerzskala VAS) vor. Dieses Studienkonzept konnte bereits an einem Grundkollektiv von Patienten getestet werden, bei dem z.T. interessante Auffälligkeiten feststellbar waren. So zeigte sich insbesondere durch das Flossenschwimmen eine innerhalb von drei Monaten ganganalytisch vermehrte Knieflexion von ca. 5 – 8 Grad während der Standphase und eine deutliche Erhöhung der maximalen Knieflexion von 15 Grad nach der Schwungphase nach drei Monaten. Daraus ergeben sich interessante Ansätze für ein zukünftiges postoperatives Therapiekonzept für Knieendoprothesen. Da aufgrund der veränderten Situation im Gesundheitswesen zunehmend wasserbasierte postoperative Behandlungsmethoden unattraktiv werden, wäre z.B. ein zukünftiges Gerätetraining, was eine Unterwasser-Beinschlagsituation simuliert, denkbar.

In der Zusammenfassung zeigt dieser Band der Erwin-Röver-Stiftung eine Selektion von besonderen wissenschaftlichen Arbeiten zur Implantatemedizin, die eindrücklich zeigen, wie sich in Deutschland die Forschung zu orthopädischen Implantaten weiterentwickelt und welchen Stellenwert die Förderung solcher implantatbezogenen Forschungsarbeiten haben muss.

Hannover, den 20.3.2020

Univ.-Professor Dr. med. Henning Windhagen

Zirkulierende Biomarker zur Unterscheidung zwischen aseptischen Lockerungen, Low-Grade-Infektionen und septischem Prothesenversagen

Dr. Max Ettinger
Dr. Tilman Calliess
Prof. Dr. Jan T. Kielstein
Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen
Prof. Dr. Henning Windhagen
PD Dr. Alexander-Henrik Lukas

Abschlussbericht

Stand August 2018

1 Zielsetzung der Studie

Die Hüft- und Knieendoprothetik ist eine sehr verbreitete Operation, deren Zahl sich in den nächsten zwanzig Jahren voraussichtlich drastisch erhöhen wird. Dabei ist die Häufigkeit periprothetischer Infektionen in den vergangenen zwanzig Jahren nicht zurückgegangen. Das bedeutet, dass wir aufgrund von Infektionen in Zusammenhang mit Prothesen künftig vor einem wachsenden medizinischen und wirtschaftlichen Problem stehen werden.

Traditionell wurden periprothetische Infektionen nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens eingeteilt: Frühinfekte (weniger als drei Monate) oder Spätinfekte (über drei Monate) nach der Operation. Neue Klassifikationsmethoden für septisches Prothesenversagen (High-Grade-Infektionen) gehen hingegen von der Pathogenität und Ätiologie der Infektion aus. Basierend auf diesen Strategien sind drei Infektionsklassen anerkannt: (1) akute perioperative Infektionen mit frühem postoperativen Ausbruch und höchst virulenten Bakterien, (2) primäre chronische Low-Grade-Infektionen mit verzögertem Ausbruch und geringer Virulenz oder kleinen Kolonie-bildenden Bakterienstämmen und (3) späte hämatogene High-Grade-Infektionen. Ferner können die Standarddiagnoseverfahren wie Bluttests auf CRP oder die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder eine mikrobiologische Analyse der Gelenkaspersionsflüssigkeit zu keiner genauen Diagnose von Infektionen, vor allem Low-Grade-Infektionen, führen. Die derzeit genaueste Methode zum Nachweis von Low-Grade-Infektionen ist die histopathologische Analyse der periprothetischen Membran in Verbindung mit einer mikrobiellen Analyse periprothetischer Gewebskulturen. In Fällen von Prothesenversagen bildet sich an der Verbindung zwischen Knochen/Zement und Implantat eine periprothetische Membran, bei der es sich um eine Bindegewebsnaht handelt. Histopathologisch unterscheidet die Klassifikation vier Subtypen der peripathologischen Membran.

Die Unterscheidung zwischen periprothetischer Infektion und aseptischem Prothesenversagen ist für präoperative Behandlungsentscheidungen von größter Wichtigkeit, kann aber aufgrund der geringen Virulenz und Biofilmbildungsfähigkeit der Pathogene klinisch schwierig sein. Klinische Symptome sind nicht immer zuverlässig, was vor allem für Low-Grade-Infektionen gilt. Wenn gering virulente Keime für spät auftretende chronische Low-Grade-Infektionen verantwortlich

sind, sind die Serumbiomarker häufig falsch negativ und mit niedrigem Wert. Dagegen können Begleitentzündungen diese Biomarker stark erhöhen. Folglich ist es möglich, dass sich der Chirurg für eine einzeitige Revisionsoperation entscheidet, was zu einer unbeabsichtigten Implantation einer neuen Prothese in einen infizierten Situs führen kann. Ohne sachgemäßes Gelenkdebridement und hinreichende Behandlung mit Antibiotika kann dies das Fortbestehen der Infektion und sofortige Versagen der Revisionsendoprothese zur Folge haben. Umgekehrt kann die falsche Diagnose einer Infektion, wo gar keine vorliegt, zu einem mehrzeitigen Verfahren führen, welches einen verlängerten Krankenhausaufenthalt und/oder wiederholte Neueinweisungen sowie eine längere Immobilisation und Rehabilitation verbunden mit höheren Gesamtkosten zur Folge haben kann.

Biomarker haben sich zur Diagnose periprothetischer Infektionen als hilfreich erwiesen. Ziel dieser Studie war es, den Nutzen verschiedener Serumbiomarker für die Unterscheidung zwischen aseptischer Lockerung, Low-Grade- und High-Grade-Infektion bei Patienten zu bestimmen, die wegen Versagens der Endoprothese einer Revisionsoperation unterzogen werden. In einem prospektiven Ansatz war es unsere Absicht, Biomarker mit optimalen Cutoff-Werten zu erfassen, um die Ursache des Gelenkversagens vorhersagen zu können.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Genehmigung der Ethikkommission zu dieser Studie wurde eingeholt.

Einschlusskriterien waren Indikationen für eine Revisionsoperation mit Hüft-, Knie- und Schulterprothese bedingt durch aseptisches Implantatversagen, akutes septisches Prothesenversagen oder eine (vermutete) Low-Grade-Infektion. Patienten mit Erkrankungen, die zu erhöhten Entzündungsparametern führen, wie Malignome, Rheuma, chronische Niereninsuffizienz, Autoimmunerkrankungen (wie systemischer Lupus erythematoses oder Vaskulitis) und chronische Infektionskrankheiten (wie HIV oder Hepatitis C) wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Patienten mit Frühinfekten weniger als vier Wochen nach der

Indexoperation sowie Patienten unter laufender Antibiotikatherapie wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

Demografische Daten, Anamnese und klinische Daten der Patienten, einschließlich Geschlecht, Alter, Körpertemperatur, Puls, Blutdruck, Retentionsparameter, Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Elektrolyte, wurden aufgezeichnet. Während der Operation wurden insgesamt acht Gewebe- und Flüssigkeitsproben für die Histologie und Mikrobiologie entnommen.

Die definitive Diagnose des septischen Prothesenversagens wurde nach der Operation mit Bezug auf die Richtlinien der Musculoskeletal Infection Society durchgeführt: (1) nachweisbare Fistel zur Prothese, (2) derselbe Keim in mindestens zwei getrennt entnommenen Gewebe- oder Flüssigkeitsproben vom Gelenk und (3) drei der folgenden vier Kriterien erfüllt: (a) CRP > 0,5 mg/dl, (b) Eiter im Gelenk, (c) Isolation von Keimen in einer flüssigen Kultur des Gewebes oder Gelenks und (d) positive Histologie (mehr als 5 Neutrophile pro High-Power-Field in 5 High-Power-Fields oder mehr als 1 Neutrophiler pro High-Power-Field im Durchschnitt nach Untersuchung von 10 High-Power-Fields in einer Gewebeprobe bei 400-facher Vergrößerung sowie Membran Typ II und III gemäß Klassifikation nach Morawietz). Die Unterscheidung zwischen Low-Grade- und High-Grade-Infektion erfolgte klinisch anhand von Symptomen und des Zeitpunkts der Infektion in Bezug auf die Indexoperation und des ersten Auftretens der Symptome in Zusammenhang mit der Histologie und Isolation von Keimen. Patienten mit nächtlichen Schmerzen, zwischenzeitlicher Schwellung oder Steifigkeit in Kombination mit Membran Typ II und III gemäß Klassifikation nach Morawietz oder Isolation von Keimen mit geringer Virulenz wurden als Patienten mit Low-Grade-Infektion klassifiziert. Während der Operation entnommene Gewebeprobe(n) wurden von einem in der Auswertung von periprotetischem Gewebe fachlich erfahrenen Pathologen untersucht.

2.2 Quantifizierung der Biomarker

CRP wurde in Serumproben in einem immunturbidimetrischen Test (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) zusammen mit anderen biochemischen Parametern im Labor auf einem Analysegerät Cobas 6000 (Roche Diagnostics) quantifiziert. Die PCT-Sensitivität wurde auf einem Analysegerät Brahms Kryptor mit

einem Immunfluoreszenz-Assay (Thermo Fisher Scientific, Brahm's GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) bestimmt. Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukin (IL)-6, IL-10 und Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP) wurden in Serumproben mit einem sequentiellen, enzymmarkierten Festphasen-Chemilumineszenz-Immunoassay auf einem Immulite-Instrument (Siemens Healthcare, Eschborn, Deutschland) quantifiziert.

2.3 Statistische Auswertung

Ein Unpaired t-Test, eine One-Way-ANOVA und ein Bonferroni Multiple Comparison Test wurden zum Vergleich der quantitativen Variablen angewendet. Zweiseitige P-Werte unter 0,05 galten als statistisch signifikant. Die Klassifikationsbaum-Methode wurde mit folgenden Annahmen angewendet: Mindestzahl von Fällen am oberen Punkt 10, Mindestzahl der Fälle am unteren Punkt 5 und χ^2 P-Werte < 0,05 für die Verteilung an Knickpunkten. Kategorische Variablen wurden mit dem χ^2 -Test verglichen. ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristic) wurden verwendet, um Cutoff-Werte, Sensitivität und Spezifität von verschiedenen Biomarkern zu visualisieren. Die Datenanalyse erfolgte mit der SPSS-Software Version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Aus Kontingenztafeln abgeleitete Daten und Wahrscheinlichkeitsverhältnisse wurden mit Hilfe der StatPages-Website berechnet. Abbildungen wurden mit der Software GraphPad Prism, Version 6 (GraphPad Prism Software Inc., San Diego, Kalifornien) angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Angaben zu den Patienten

Insgesamt waren in die Studie 98 erwachsene Patienten eingeschlossen. 57 Patienten ohne Hinweis auf eine Infektion wurden nach der Operation der Gruppe mit aseptischer Lockerung zugeteilt. Bei 20 Patienten wurde eine Low-Grade-Infektion diagnostiziert. Diese Patienten wurden nach der Operation der Gruppe mit Low-Grade-Infektion zugeteilt. Bei 21 Patienten wurde wegen septischen Prothesenversagens (High-Grade-Infektion) eine Revisionsoperation durchgeführt.

Die demografischen, klinischen und Labordaten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Tabelle 2 enthält ausführliche Angaben zu den 20 Patienten in der Gruppe mit Low-Grade-Infektion.

Tabelle 1: Demographische, klinische und Labordaten der Patienten

Merkmal	Gesamtanzahl	Aseptische Lockerung	Infektiös	
			Low-Grade-Infektion	High-Grade-Infektion
Demografische Daten (n, %)				
Anzahl Patienten	98 (100)	57 (58)	20 (20)	21 (21)
Männlich	42 (43)	23 (23)	9 (9)	10 (10)
Weiblich	56 (57)	34 (35)	11 (11)	11 (11)
Alter (Jahre, median [IQR])	67 (60.3-76)	64 (60-72)	68 (66.5-77.5)	72 (61-78)
BMI	27.9 (25.4-31.9)	27.8 (24.8-31.3)	28.4 (25.7-30.9)	29.4 (25.7-35.1)
Gelenk				
Hüfte	57 (58)	29 (30)	13 (13)	15 (15)
Knie	39 (40)	28 (29)	7 (7)	4 (4)
Schulter	2 (2)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Anzahl der Patienten mit einer Gelenksrevision (n, %)	25 (26)	8 (8)	4 (4)	13 (13)
Anzahl der Gelenksrevisionen (Mittelwert [IQR]) ^b	1.68 (1-2)	1.63 (1-2)	1 (1-1)	1.92 (1-3)
Anzahl von Gelenkinfektionen (n, %) ^c	6 (6)	0	0	6 (6)
Haltbarkeit des Implantats (Tage, [Median, IQR])	1064 (276-2829)	1499 (595-3444)	526 (138-2226)	149 (74-1196)
Klinische Daten (Median [IQR])				
Körpertemperatur (°C)	36.8 (36.5-37)	36.8 (36.4-37)	36.8 (36.5-37)	36.8 (36.5-37.2)
Herzfrequenz (bpm/Schläge pro Minute)	72 (64-80)	72 (64-80)	72 (68-81)	72 (64-84)
Labordaten (Median [IQR])				
Leukozyten (10 ³ /μL)	6.8 (5.5-8)	6.4 (5.5-7.23)	7.6 (6.48-9.18)	8 (5.65-9.8)
CRP /mg/dL)	0.4 (0.2-1.7)	0.2 (0.1-0.4)	1.2 (0.6-6.25)	3.5 (1.45-13-35)
PCT (ng/mL)	0.04 (0.03-0.06)	0.04 (0.01-0.05)	0.04 (0.03-0.07)	0.06 (0.04-0.1)
TNF-α (pg/mL)	9.1 (7.65-11.45)	8.65 (7.2-10.98)	10.03 (8.2-14.25)	11 (8.6-12.85)
IL-10 (pg/mL)	2.4 (2-3.9)	2.4 (2-3.48)	2.6 (2-4.03)	2.9 (1.95-4.3)
LBP (μg/mL)	6.7 (4.9-9.7)	5.65 (4.28-7.2)	7.65 (6.48-11.95)	10.7 (7.75-17.45)
IL-6 (pg/mL)	4.26 (1-10.9)	2.77 (1-4.3)	11.9 (5.24-19.33)	12.8 (5.93-32.65)

Prozentueller Anteil im Verhältnis zur Gesamtanzahl der Patienten.

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; CRP: C-Reaktives Protein; IL-6: Interleukin 6; IL-10: Interleukin 10; IQR: Interquartilsabstand;

LBP: Lipopolysaccharid-bindendes-Protein; PCT: Procalcitonin; TNF-α: Tumornekrosefaktor α