

Aus dem Centrum für muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Nutzen von Biofilm-aktiven Antibiotika zur Behandlung von
periprothetischen Kniegelenksinfektionen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von Max Gellert

Aus Berlin

Datum der Promotion: 18.12.2020

Inhaltsverzeichnis

1. Abstrakt auf Deutsch.....	3
2. Abstrakt auf Englisch.....	4
3. Manteltext.....	5-35
I. Einleitung und Darstellung des aktuellen Forschungsstandes.....	5-11
II. Methoden.....	12-16
III. Ergebnisse.....	16-19
IV. Diskussion.....	19-21
V. Schlussfolgerung.....	21-22
VI. Appendix.....	23-30
VII. Literaturverzeichnis.....	31-35
4. Eidesstattliche Versicherung.....	36
5. Ausführliche Anteilserklärung.....	37-39
6. Auszug Journal Summery List.....	40-41
7. Druckexemplar der ausgewählten Publikation.....	41-48
8. Lebenslauf.....	49
9. kompletter Publikationsliste.....	50
10. Danksagung.....	51

1. Abstrakt auf Deutsch

Aufgrund des demographischen Wandels werden in den nächsten Jahren die Implantationen von Knie-Totalendoprothesen deutlich steigen. Dementsprechend wird es ebenfalls zu mehr periprothetischen Infektionen kommen. Gerade deshalb rückt eine effektive antibiotische Behandlung immer mehr in den Fokus. Insbesondere werden Biofilm-aktive Antibiotika empfohlen, um das Outcome von periprothetischen Kniegelenksinfektionen zu verbessern. Allerdings werden selten die Art, die Dosis und die Dauer der antibiotischen Therapie angegeben. Zudem ist deren Einfluss auf das Outcome unbekannt.

In der Promotionsarbeit wurden die Ergebnisse sowohl für die Infektionen als auch für den funktionalen Gesundheitszustand bei Patienten mit periprothetischen Kniegelenksinfektionen, die eine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie oder keine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten, miteinander verglichen. Hierfür wurden univariate sowie multivariate statistische Verfahren, die Kaplan-Meier Methode und der Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) verwendet. Insgesamt wurden 131 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 42 % mit Biofilm-aktiven Antibiotika therapiert wurden. Die mediane Nachverfolgung erstreckte sich über 3,7 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit der Infektionsfreiheit nach einem Jahr war signifikant besser für Patienten, die Biofilm-aktive Antibiotika erhalten hatten im Vergleich zu denen, die keine Biofilm-aktiven Antibiotika erhalten hatten (83 % vs. 70 %, $p = 0.040$). Auch nach zwei Jahren war die Biofilm-aktive Antibiotikatherapie weiterhin überlegen (67 % vs. 48 %, $p = 0.038$). Zusätzlich war eine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie assoziiert mit einer geringen Schmerzintensität ($p = 0.006$) und höheren bzw. besseren Ergebnissen im KOOS.

Zusammenfassend konnte diese Promotionsarbeit zeigen, dass eine Biofilm-aktive antibiotische Behandlung signifikant bessere Behandlungserfolge bei periprothetischen Kniegelenksinfekten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Infektionsfreiheit, der Schmerzintensität und des funktionalen Gesundheitszustands (Gelenkfunktion) erzielte.

2. Abstract in English

Due to demographic change the number of total knee arthroplasty will increase in the next years. Accordingly, there will be more periprosthetic joint infection (PJI) and an effective antibiotic treatment becomes increasingly important. In particular, it is anticipated that the treatment with biofilm-active antibiotics improves the outcome in periprosthetic joint infection. However, clinical data are scarce and the type, dose and duration of biofilm-active antibiotic treatment are rarely specified.

In my dissertation I compared in a prospective cohort study the infection and functional outcome in patients with knee PJI treated with and without biofilm-active antibiotics. For this purpose, univariate and multivariate statistical procedures such as Kaplan-Meier survival method were used. The functional outcome was evaluated by the pain intensity and the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS). A total of 131 patients were included in the study, of whom 42% were treated with biofilm-active antibiotics. The median follow-up period was 3.7 years (range, 2.0-7.6 years). The infection-free survival after 1 year was better for patients who received biofilm-active antibiotics than for those who did not (83% vs. 70%, $p = 0.040$). The result was confirmed even after 2 years (67% vs. 48%, $p = 0.038$). Furthermore, patients treated with biofilm-active antibiotic showed a lower pain intensity ($p = 0.006$) and better results in the KOOS.

In conclusion, my dissertation showed that biofilm-active antibiotic treatment resulted in significant better outcome of knee PJI, including the infection-free probability, pain intensity and joint function.

3. Manteltext

I. Einleitung und Darstellung des aktuellen Forschungsstandes

Die Implantation von Knie-Totalendoprothesen (K-TEP) gehört zu den erfolgreichsten Operationen der modernen Medizin und wird in den kommenden Jahren aufgrund des demographischen Wandels weiterhin deutlich zunehmen. Mit der steigenden Zahl von implantierten K-TEPs und einer steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung wird die Therapie der periprothetische Kniegelenksinfektionen in den nächsten Jahren weiter an Bedeutung gewinnen, da auch die absolute Zahl an Revisionseingriffen, die durch periprothetische Infektionen verursacht sind, steigen wird. Periprothetische Infektionen stellen nach wie vor eines der am schwierigsten zu behandelnden Probleme der orthopädischen Chirurgie dar. Trotz standardisierter Operationsverfahren, antimikrobieller Therapie sowie der Verwendung von Knochenzement mit Antibiotikazusatz gelten periprothetische Infektionen als schwerwiegende Komplikationen und sie stellen für die betroffenen Patienten einen sehr hohen Leidensdruck dar. Nach einer K-TEP Implantation kommt es in etwa 1-2 % zu einer periprothetischen Kniegelenksinfektion [1]. Nach einer Revision steigt das Risiko auf etwa 5-15 % [2]. Allerdings muss man davon ausgehen, dass die tatsächliche Rate der periprothetischen Kniegelenksinfektionen deutlich höher sein dürfte, da ein signifikanter Teil, vor allem der low-grade Infekte, präoperativ nicht diagnostiziert werden. Die periprothetischen Infektionen führen zudem zu einer erheblichen Morbidität, einer großen Anzahl an weiteren Operationen und dadurch zu enormen Kosten für das Gesundheitssystem [3].

I.2. Pathogenese

Grundsätzlich kann eine periprothetische Infektion sowohl perioperativ als auch auf dem hämatogenen bzw. dem lymphogenen Weg zustande kommen. Auch eine direkte (per continuitatem) Ausbreitung durch Kontakt der Prothese mit der Außenwelt oder eine vorherige septische Arthritis können als Ursache für eine periprothetische Kniegelenksinfektion in Frage kommen. Die meisten periprothetischen Kniegelenksinfektionen entstehen intraoperativ. Entstehen die Infektionen auf dem hämatogenen bzw. dem lymphogenen Weg liegt ein Infektfokus zunächst an einem anderen Ort im Körper des Patienten. Hier sind vor allem Infektionen in den Weichteilen,

des Darmes, der Harnwege und der Atemwege ursächlich. Zudem kann es zu einer hämatogenen Besiedlung der Prothese durch eine zahnärztliche Behandlung oder dentale Infektionen kommen. Des Weiteren sind Infektionen an anderen Fremdkörpern, die sich im Körper des Patienten befinden, ein Risikofaktor. Die Haupterreger der Infektion sind vor allem Staphylokokken, Streptokokken, gramnegative Stäbchen, Enterokokken und Mischinfektionen [4]. Als Risikofaktoren gelten Vorerkrankungen wie die Rheumatoide Arthritis, Adipositas, Diabetes mellitus, Voroperationen an dem betroffenen Kniegelenk sowie eine Immunsuppression [4].

In der Pathogenese der periprothetischen Kniegelenksinfektion spielt die Biofilmbildung der Bakterien an der Prothesenoberfläche eine entscheidende Rolle. Der Biofilm, der sich um die Prothese bildet, zieht weitere Bakterien an und körpereigene bakterielle Abwehrmechanismen wie beispielsweise die Phagozytose verlieren an Wirksamkeit [5]. Zudem ist nach etwa 72 Stunden die Effektivität der antimikrobiellen Therapie sehr stark eingeschränkt und die Bakterien sind in dem Biofilm um die Prothese fast vollständig geschützt [6]. Des Weiteren findet man die Bakterien, die in einem Biofilm leben, in einer sessilen Form vor, anstatt in der üblichen planktonischen (freien) Form. Hinzu kommt ebenfalls, dass die Generationenfolge der Bakterien in der sessilen Form verlangsamt ist. Diese Tatsache hat zur Folge, dass es zu einer etwa 1000fach höheren Resistenzentwicklung der periprothetischen Infektionen gegenüber wachstumsabhängigen Antibiotika kommt [5, 6].

I.3 Diagnostik

Aktuell werden die Anamnese, die Klinik, die Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP), die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), die Kniegelenkpunktion zur mikrobiologischen Untersuchung und histopathologische Untersuchungen als Standardmethoden zur Diagnostik einer periprothetischen Infektion bei einer Knieendoprothese genutzt.

Anhand des zeitlichen Auftretens der klinischen Symptome kann man die Kniegelenksinfektionen grob klassifizieren. So treten Frühinfektionen in den ersten 3 Monaten nach der Operation auf, verzögerte Infekte (low-grade-Infekte) zeigen ihre ersten Symptome 3 bis 24 Monate nach der Operation und Spätinfektionen werden über 24 Monate nach der Operation klinisch auffällig [7].

Klinisch muss vor allem auf akute Schmerzen, Rötung, Überwärmung, Schwellung, eine neu aufgetretene Funktionseinschränkung und eventuelles Fieber geachtet werden. Das klinische Erscheinungsbild ist jedoch, gerade bei Patienten mit „low-grad“-Infektionen, nicht immer eindeutig und klar, da inflammatorische Reaktionen fehlen oder nur schwach ausgeprägt sind. Diese Patienten präsentieren sich normalerweise nur mit leichten klinischen Symptomen wie Gelenkschmerzen und/oder einer Implantatlockerungen (3). Bei Spätinfektionen ist die Abgrenzung zu aseptischen Lockerungen des Implantats oft schwierig. Durch diese beiden Tatsachen ist zu erkennen, dass das klinische Erscheinungsbild als alleinige Diagnostik bei weitem nicht ausreicht. Die Labormedizin ist sich darüber einig, dass Entzündungsmarker wie die BSG, das CRP und das Differenzialblutbild gute Marker für den Hinweis auf die Diagnose eines Infekts sind. Allerdings sind diese Parameter nicht dafür geeignet, mit zufriedenstellender Spezifität und Sensitivität eine Protheseninfektion zu diagnostizieren oder auszuschließen.

Als weiteres diagnostisches Mittel wird die Bildgebung in Betracht gezogen. Allerdings gibt es keine wesentlichen Vorteile durch diese Verfahren, da die Sensitivität zu gering ist. Die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Computertomographie (CT) sind nicht als effektive Methoden zur Darstellung von periprothetischen Infektionen geeignet. Allerdings können gerade bei älteren Infektionen radiologische Veränderungen entstehen. So sollte vor allem im Röntgenbild auf Osteolysen und einen Knochenmineralisierungsverlust geachtet werden. Als infektionsverdächtig gelten auch Osteolysen in Kombination mit osteoblastischen Veränderungen, neu aufgetretene „Verkalkungen“, periostale Auflagerungen und Lockerungszeichen [4].

Weil es aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes und der Entzündungsparameter oft Ungewissheiten darüber gibt, ob eine periprothetische Kniegelenksinfektion vorhanden ist, ist die präoperative Kniegelenkspunktion ein wichtiger diagnostischer Standard. Bei neu aufgetretenen Schmerzen in einem künstlichen Gelenk ohne vorheriges Trauma und normalen CRP- und BSG-Werten muss eine Gelenkpunktion zum Ausschluss einer Infektion durchgeführt werden. Das Gleiche gilt auch bei Frühlockerungen der Prothese, die sich beispielsweise durch Osteolysen sowie eine radiologische Saumbildung äußern können. In dem Punktat kann dann, neben den mikrobiologischen Untersuchungen, die Bestimmung der Leukozytenzahl sowie die Bestimmung des prozentualen Anteils an neutrophilen Granulozyten durchgeführt werden.

Zur weiteren Abklärung der Diagnose sollte die operative Entnahme von periprothetischem Gewebe für die mikrobiologische und histologische Untersuchung erfolgen. Wenn möglich sollte diese vor einer antimikrobiellen Therapie erfolgen. Die Inkubationszeit der Bakterienkulturen für die mikrobiologische Untersuchung sollte über 14 Tage betragen. Werden die 14 Tage Inkubationszeit eingehalten, ist mit einer Genauigkeit von 90 Prozent damit zu rechnen, dass vorhandene Keime nachgewiesen werden können [4].

Als weiteres diagnostisches Mittel und insbesondere zum Nachweis von Biofilmen am entfernten Implantat steht die Sonikation zur Verfügung. Durch die Sonikation können Mikroorganismen von der Oberfläche des infizierten Implantates entfernt werden. Es ist der Vorteil dieser Methode, dass mehr Bakterien als mit den üblichen Gewebeproben nachgewiesen werden können. Diese können nun in der Sonikationsflüssigkeit nachgewiesen werden [8].

I.4 Therapie

Das generelle Therapieziel in der Behandlung von periprothetischen Kniegelenksinfektionen besteht in der Eradikation des Keims in dem Biofilm und dadurch bedingt einer Infektionsfreiheit. Zugleich sollten eine Schmerzfreiheit und eine gute Gelenkfunktion der Prothese erreicht werden.

I.4.1 Chirurgisches Vorgehen

Das chirurgische Vorgehen in der Behandlung von periprothetischen Kniegelenksinfektionen ist gut standardisiert. Verschiedene chirurgische Therapieverfahren können in Folge einer periprothetischen Infektion in Betracht gezogen werden.

Das Behandlungskonzept des Erhaltes der Prothese besteht aus einem radikalen Debridement mit Synovektomie und anschließender Spülung sowie dem Wechsel der mobilen Teile, vor allem des Polyethylen-Inlays. Dieses Verfahren bedarf einer strengen Indikationsstellung. Es sollte nur bei einer akuten Infektion in Betracht gezogen werden. Die Dauer der Symptome muss hierfür unter vier Wochen liegen, zudem muss die Prothese stabil im Knochen verankert sein [8]. Auch die Weichteilverhältnisse sollten für

dieses Therapieverfahren gut sein. Des Weiteren ist darauf zu achten, dass der Erreger möglichst präoperativ bekannt ist und aus infektiologischer Sicht gut zu behandeln ist [8].

Wenn der Erhalt der Prothese nicht mehr möglich ist, da die oben beschriebenen Indikationen nicht erfüllt werden, muss ein Prothesenwechsel angestrebt werden, um den Infekt zu sanieren. Dieser Wechsel kann in einem ein- oder einem zweizeitigen Austausch durchgeführt werden.

Bei dem einzeitigen Wechsel der Prothese werden alle Bestandteile der alten Prothese entfernt, ein radikales Debridement mit Synovektomie und ggfs. Entfernung der Knochenzementreste durchgeführt. Anschließend wird eine neue Prothese eingebaut. Alle diese Schritte werden innerhalb einer Operation durchgeführt [3]. Bei der Verankerung der neuen Prothese sollte antibiotikahaltiger Zement verwendet werden. Ein eindeutiger Vorteil dieses Verfahrens ist es, dass die Mobilität des Patienten nicht in dem Maße eingeschränkt wird, wie es bei dem zweizeitigen Wechsel der Fall wäre, denn zwischen Explantation und Reimplantation beim zweizeitigen Verfahren sind die Belastbarkeit und Mobilität des Patienten stark eingeschränkt [4]. Weitere Vorteile sind, dass sowohl die körperliche als auch die psychische Belastung des Patienten durch nur einen operativen Eingriff deutlich geringer sind als bei Patienten, die mehrere Wochen auf einen zweiten Eingriff warten müssen.

Der zweizeitige Wechsel der Prothese ist die am häufigsten verwendete Methode für das Vorgehen bei periprothetischen Kniegelenksinfektionen. Bei diesem Verfahren des Prothesenwechsels wird in einer ersten Operation das gesamte Fremdmaterial entfernt. Des Weiteren ist ein radikales Debridement mit Synovektomie und anschließender Spülung notwendig. Nach diesem Vorgang wird ein fixer oder mobiler, ebenfalls mit Antibiotikum angereicherter Zementspacer (Platzhalter) implantiert [8]. Die Verwendung eines Zementspacers ist bei Knieprothesenwechseln immer anzuraten, da ein besseres Weichteilmanagement erreicht wird, die lokale Antibiotikafreisetzung erhöht wird, eine Verkleinerung des Totraums zu Stande kommt und die Funktionalität zwischen dem ersten und zweiten operativen Eingriff verbessert wird [4]. Therapeutisch sollte während des prothesefreien Intervalls auf Rifampicin verzichtet werden, um das Risiko einer Rifampicin-Resistenz zu minimieren. Das ist bedeutsam, da Rifampicin ein wichtiges Antibiotikum gegen den Biofilm ist [8]. Der Spacer wird entweder als artikulierender Spacer geformt oder das Gelenk wird temporär versteift. Das prothesefreie Intervall

kann bei gut zu behandelnden Keimen mit zwei bis vier Wochen kurz gewählt werden. Das längere Intervall (sechs bis acht Wochen) ist bei schwer zu behandelnden Keimen (Candida, gegen Rifampicin resistente Staphylokokken, Enterokokken, „small-colony variants“ in erster Linie von Staphylokokken, aber auch von Salmonella spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa) oder schlechten Weichteilen zu wählen [8]. Eine erneute Gelenkpunktion vor der Reimplantation der Prothese ist wegen einer niedrigen Sensitivität nicht empfohlen [3]. In einem zweiten operativen Eingriff wird der Spacer wieder entfernt, ein erneutes Debridement durchgeführt und eine neue Prothese eingesetzt.

Sind die bisher beschriebenen Verfahren bei Patienten nicht realisierbar, bleiben nur eine Arthrodesse oder eine Amputation als letzte therapeutische Möglichkeiten übrig. Eine dauerhafte Arthrodesse des Beines oder eine Amputation ist vor allem bei immungeschwächten Patienten, bei Patienten mit intravenösem Drogenabusus, bei nicht zu eradizierender Infektion und bei Patienten, die keinen funktionellen Gewinn durch eine Prothese zu erwarten haben, anzuraten [3]. Zudem werden Arthrodesen verwendet, wenn die Knochensubstanz nicht ausreicht, um eine Prothese zu verankern.

Die Amputation sollte als letzte Option bei multimorbiden Patienten und nicht in den Griff zu bekommender Infektsituation in Erwägung gezogen werden.

I.4.2 Antimikrobielles Vorgehen

Während das chirurgische Vorgehen gut standardisiert ist, ist das antimikrobielle Vorgehen nicht einheitlich standardisiert. So gibt es in der aktuellen Literatur selten Angaben zu der Art, Dosis und Dauer einer antibiotischen Therapie. Zudem ist deren Einfluss auf den Behandlungserfolg hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Infektionsfreiheit, der Schmerzintensität und des funktionalen Gesundheitszustands des Patienten unbekannt. Dementsprechend ist die antibiotische Therapie Gegenstand der aktuellen Forschung bei periprothetischen Kniegelenksinfektionen. Hier wird, aufgrund der zuvor beschriebenen Pathogenese, vor allem ein Augenmerk auf Biofilm-aktive Antibiotika gelegt.

Generell sind Biofilm-aktive Antibiotika in der Lage, „junge“ bzw. „unreife“ Biofilme zu eradizieren. Dennoch ist die klinische Evidenz von Biofilm-aktiven Antibiotika in der

Therapie von periprothetischen Kniegelenksinfektionen gering, insbesondere in Bezug auf eine Verbesserung des Behandlungserfolges [7, 8]. Trotzdem empfehlen viele Autoren den Einsatz von Biofilm-aktiven Antibiotika in der Behandlung von periprothetischen Infektionen [3, 9].

I.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Zielsetzung dieser Dissertation war es daher, den Behandlungserfolg bei periprothetischen Kniegelenksinfektionen, die mit oder ohne Biofilm-aktive Antibiotika therapiert wurden, zu vergleichen. Die Hypothese dieser Studie ist es, dass Patienten mit periprothetischen Kniegelenksinfektionen, die mit Biofilm-aktiven Antibiotika behandelt wurden, einen besseren Behandlungserfolg haben hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Infektionsfreiheit, der Schmerzintensität und des funktionalen Gesundheitszustands im Vergleich zu den Patienten, die eine nicht Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten. Diese Fragestellung ist von großem Interesse für die Fachgebiete der Infektiologie und Orthopädie und könnte zu einer Verbesserung des Outcomes für Patienten mit periprothetischen Kniegelenksinfektionen und auch anderen periprothetischen Infektionen, wie z.B. an den Hüftgelenksprothesen oder Schultergelenksprothesen, führen.

Im nun nachfolgenden Teil dieser Promotionsarbeit gehe ich auf die Methoden, Ergebnisse und Schlussfolgerungen der von mir als Erstautor veröffentlichten Publikation mit dem Titel „Biofilm-active antibiotic treatment improved the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort“ ein. Die Publikation erschien im International Journal of Antimicrob Agents (Gellert M, Hardt S, Köder K, Renz N, Perka C, Trampuz A. Biofilm-active antibiotic treatment improved the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort. Int J Antimicrob Agents. 2020;17:105904. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105904). Alle Daten und Ergebnisse stammen aus dieser Veröffentlichung.

II. Methoden

II.1 Studiendesign

Bei der Promotionsarbeit wurde ein prospektives Studiendesign gewählt. Es wurden alle Patienten eingeschlossen, bei denen zwischen den Jahren 2011 bis 2016 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin nach bestimmten international anerkannten Kriterien eine periprothetische Kniegelenksinfektion diagnostiziert wurde (siehe unten: Definitionen der Ein- und Ausschlusskriterien). In der ersten Studienphase, welche sich von 2011 bis 2013 erstreckte, wurden alle Patienten mit nicht Biofilm-aktiven Antibiotika nach internationalen Leitlinien therapiert. In der zweiten Studienphase, die von 2014 bis 2016 ging, wurden alle Patienten mit Biofilm-aktiven Antibiotika therapiert.

II.2 Ein- und Ausschlusskriterien und Definitionen

Zu Beginn der Studie wurden zunächst klare Ein- und Ausschlusskriterien nach Vorgaben des aktuellen Standes der internationalen Forschung definiert.

Die Definition einer periprothetischen Kniegelenksinfektion erfolgte nach den Kriterien der „European Bone and Joint Infection Society“ (EBJIS) [10]. Gemäß diesen Kriterien wurde eine periprothetische Kniegelenksinfektion definiert, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde: (I) sichtbarer Eiter in einer präoperativen Punktion oder intraoperativ (bestimmt durch den operierenden Orthopäden/Chirurgen), (II) Vorhandensein einer Fistel, Purulenz um Prothese, (III) Zellzahl im Punktat $> 2000 \mu\text{l}$ Leukozyten oder $>70 \%$ Polymorphonukleäre Granulozyten, (IV) histopathologische Begutachtung mit dem Nachweis von Typ 2 oder Typ 3 nach der Klassifikation von Krenn und Morawietz [11], oder (v) ein Erregernachweis in ≥ 2 Biopsien oder in der Synovialflüssigkeit oder in der Sonikationsflüssigkeit ≥ 50 Kolonien/ml.

Das Outcome wurde nach den Kriterien der modifizierten „Delphi-based consensus“ [12] definiert: (I) Infektionsfreiheit, gekennzeichnet durch eine unauffällige Operation ohne Drainage, Fistel oder starke Schmerzen und ohne Nachweis einer erneuten Infektion, verursacht durch den Erreger wie bei der Primärinfektion, (II) keine nachfolgende Operation aufgrund einer Infektion, und (III) kein Vorkommen von Todesfällen, die im Zusammenhang mit der periprothetischen Kniegelenksinfektion stehen.

Zusätzlich wurden Patienten ohne Reimplantation einer Prothese bei einem zweizeitigen Wechsel oder mit einer permanenten Arthrodesse als Therapieversager gewertet, auch wenn keine Zeichen oder Symptome einer periprothetischen Infektion in der Nachuntersuchung vorhanden waren.

Patienten konnten mehrmals eingeschlossen werden, wenn das Intervall zwischen den periprothetischen Infektionen mehr als 24 Monate betrug und wenn der isolierte Erreger ein anderer war als der erste Erreger. Patienten, die eine periprothetische Kniegelenksinfektion aufgrund von schwer zu therapierenden Keimen hatten, wurden ausgeschlossen. Zu diesen Keimen gehörten Rifampicin-resistente Staphylokokken, Ciprofloxacin-resistente und gram-negative Bakterien sowie Pilze.

Zur Erfassung des funktionalen Behandlungserfolges stellte sich insbesondere die Suche nach einem geeigneten Fragebogen für periprothetische Kniegelenksinfektion als schwierig heraus, da in der internationalen Literatur kein Fragebogen für solch eine Fragestellung existiert. Als am geeignetsten zur Auswertung des funktionalen Behandlungserfolges sowie der Schmerzintensität stellten sich der „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ (KOOS) [13] und die visuelle Analogskala (VAS) dar. Der KOOS ist ein eigentlich ein Fragebogen, der nach der aseptischen Implantation von Knie-Totalendoprothesen eingesetzt wird. Er ist unterteilt in fünf Subklassen. Er umfasst die Fragen nach Schmerzen, Symptomen, Funktion im täglichen Leben, Funktion in Sport und Freizeit und auf das Knie bezogene Lebensqualität. Dem Patienten sind standardisierte Antwortoptionen in einer 5-Punkte-Likert-Skala gegeben. Der Fragebogen wurde selbstständig und ohne Hilfe von medizinischen Fachpersonal von jedem Patienten ausgefüllt.

Die visuelle Analogskala misst die Schmerzintensität mit einer nummerierten Skala von 0 bis 10. 0 auf der Skala bedeutet, dass man keine Schmerzen hat. 10 auf der Skala hingegen bedeutet, dass man die schlimmsten Schmerzen verspürt, die man sich kaum noch vorstellen kann. Auch die visuelle Analogskala wurde selbstständig und ohne Hilfe von medizinischem Personal durch die Patienten beantwortet.

II.3 Datenerfassung

Mit Hilfe eines im Rahmen dieser Dissertation entworfenen Case Report Form (CRF) wurden folgende Daten von jedem eingeschlossenen Patienten erhoben: Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Vor-Operationen, Nebendiagnosen, immunsuppressive Therapie, ASA, Pathogenese der periprothetischen Kniegelenksinfektion, klinische Zeichen und Symptome der Infektion, laborchemische und zytologische, mikrobielle und histopathologische Zeichen der Infektion, die antimikrobielle Therapie, das operative Vorgehen sowie den Behandlungserfolg (gemessen anhand der Rezidivraten nach Vorgaben des „Delphi-based consensus“, der visuelle Analogskala (VAS) und des „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ (KOOS)).

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges erfolgte eine Wiedervorstellung aller eingeschlossenen Patienten und eine Beurteilung durch einen Facharzt oder eine Fachärztin für Infektiologie sowie eine fachärztliche orthopädische Beurteilung. Die Wiedervorstellungen der Patienten erfolgten nach jeweils drei, sechs, zwölf und 24 Monaten nach der Operation. Bei den Wiedervorstellungen wurden körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Röntgenuntersuchungen sowie Informationen zu möglichen weiteren Operationen durchgeführt bzw. gesammelt. Zudem füllten alle Patienten Fragebögen mit der visuellen Analogskala und dem „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ aus. Patienten, die sich nicht wieder vorgestellt hatten, wurden erneut per Post oder Telefon kontaktiert bzw. es wurde Kontakt zu den behandelnden Hausärzten aufgenommen.

II.4 Chirurgische Therapiestrategie

In der Einleitung wurde bereits erwähnt, dass das chirurgische Vorgehen in der Behandlung von periprothetischen Kniegelenksinfektionen gut standardisiert ist. Zudem gab es im Rahmen der Studienperiodenzeit in der internationalen Fachliteratur keine nennenswerten Veränderungen im operativen Vorgehen bei einer periprothetischen Kniegelenksinfektionen. Dementsprechend wurde während der gesamten Studienzeit und völlig unabhängig von der antibiotischen Therapie ein standardisiertes operatives/chirurgisches Therapievorgehen beibehalten.

Grundsätzlich war der Erhalt der Prothese indiziert bei akuten periprothetischen Kniegelenksinfektionen, deren Symptome nicht länger als vier Wochen bestanden und wenn die Prothese stabil im Knochen verankert war bzw. keine Lockerungszeichen aufwies und/oder das Weichteilgewebe nicht zu stark beeinträchtigt war. Des Weiteren wurde dieses Verfahren nur angewendet, wenn der ursächliche Erreger präoperativ bekannt war und aus infektiologischer Sicht gut zu behandeln war. Es bedarf also einer strengen Indikationsstellung. Wenn alle Kriterien erfüllt sind, erfolgten ein radikales Débridement, Spülung des Gelenks sowie der Wechsel des Inlays der Prothese.

Bei chronischen periprothetischen Kniegelenksinfektionen mit einer Dauer der Symptome von über vier Wochen erfolgte generell ein Wechsel der Prothese, um den Infekt zu sanieren. Dieser Wechsel kann in einem ein- oder einem zweizeitigen Austausch durchgeführt werden. Für welches Verfahren sich entschieden wurde, lag an dem ursächlichen Keim, an den Weichgewebeverhältnissen sowie an der Beschaffenheit der Knochensubstanz des jeweiligen Patienten.

Bei dem einzeitigen Wechsel wurde die Prothese in einer Operation entfernt und eine neue Prothese wieder implantiert. Bei dem zweizeitigen Wechsel der Prothese wurde in einer ersten Operation die infizierte Prothese entfernt. Danach wurde ein fixer oder mobiler temporärer Zementspacer (Platzhalter) implantiert. Dieser Zementspacer war mit Antibiotikum angereicht [7, 14]. In einem zweiten operativen Eingriff wurde der Spacer wieder entfernt und die Reimplantation der Prothese konnte entweder in einem kurzen Intervall von zwei bis vier Wochen oder einem langen Intervall von sechs bis acht Wochen erfolgen. Ob sich für ein kurzes oder langes Intervall entschieden wurde, hing von dem lokalen sowie systemischen Krankheitsverlauf ab.

II.5 Antimikrobielle Therapiestrategie

In der ersten Studienperiode, die von 2011 bis 2013 dauerte, wurden alle Patienten mit einer nicht Biofilm-aktiven antibiotischen Therapie behandelt. Die Behandlung erfolgte nach den institutionellen Therapieempfehlungen, die sich an internationalen Standards orientierten. In der zweiten Studienperiode, die von 2014 bis 2016 dauerte, erhielten alle Patienten eine Biofilm-aktive antibiotische Therapie. Die Biofilm-aktive Therapie erfolgte nach dem Therapiealgorithmus [3, 15, 16], der zusammengefasst in dem „Pocket Guide

zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen“ der Stiftung PRO-IMPLANT zu finden ist (Appendix).

Generell besteht eine Biofilm-aktive antibiotische Therapie gegen Staphylokokken und Propionibakterien aus einer Therapie mit Rifampicin. Bei Erregern wie Streptokokken und Enterokokken, die gut auf Penicillin ansprechen, erfolgte die intravenöse Applikation von Penicillin oder Ampicillin gefolgt von der oralen Applikation von Amoxicillin. Bei gramnegativen Bakterien, die gut auf Fluorchinolone ansprechen, wurde Ciprofloxacin eingesetzt.

II.6 Statistische Auswertung

Zum Vergleich der kategorischen Variablen wurde der Fisher Test verwendet. Zum Vergleich der stetigen Variablen wurde der Mann-Whitney U Test herangezogen. Die Wahrscheinlichkeit des „Überlebens ohne Therapieversagen“ (=failure-free survival) und das 95 % Konfidenzintervall (95 % KI) wurden mit der Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier geschätzt. Die Überlebenskurven von Patienten, die eine Biofilm-aktive oder eine nicht Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten, wurden mit dem Log-Rank Test verglichen. Ein möglicher Einfluss von verschiedenen Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Überlebens wurde mit dem univariaten und multivariaten Cox Proportional-Hazards Model analysiert. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als signifikant angesehen. Für statistische Analysen wurde das Programm R (Version 3.1.3., aufrufbar unter: [https://www.R-project.org/.](https://www.R-project.org/)) verwendet. Für die Anfertigung von Grafiken wurde die Software Prism (Version 8; GraphPad, La Jolla, CA) benutzt.

III. Ergebnisse

III.1 Demografische Patientendaten und Infektionsmerkmale

Von 163 Patienten, die die Kriterien für eine periprothetische Kniegelenksinfektion erfüllten, mussten 32 Infektionen ausgeschlossen werden. Die Gründe für den Ausschluss waren der Nachweis von Erregern, die schwierig zu therapieren („difficult-to-treat“) waren. Zu diesen Erregern gehören Rifampicin-resistente Staphylokokken, Ciprofloxacin-resistente und gram-negative Bakterien sowie Pilze.

Von den 131 übrig gebliebenen Patienten wurden 76 Patienten (58 %) ohne Biofilm-aktive Antibiotika und 55 Patienten (42 %) mit Biofilm-aktiven Antibiotika therapiert. Beide Vergleichsgruppen unterschieden sich nicht nennenswert in Bezug auf Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Länge des Krankenhausaufenthaltes, Typ der Infektion, Klinik, radiologischen oder laborchemischen Untersuchungen. Es zeigten sich keine signifikanten P-Wert-Unterschiede in beiden Vergleichsgruppen.

III.2 Mikrobiologische Befunde

Der Erregernachweis erfolgte in der Synovialflüssigkeit, durch periprothetische Gewebeprobe, in Blutkulturen und/oder in der Sonikationsflüssigkeit.

Nachgewiesen wurden Koagulase-negative Staphylokokken bei 41 Patienten (31 %), *Staphylococcus aureus* bei 18 Patienten (14 %), Streptokokken bei 10 Patienten (8 %) und Enterokokken bei 3 Patienten (2 %). Polymikrobielle Infektion wurden bei 25 Patienten (19 %) diagnostiziert. Bei 15 Patienten (11 %) gelang kein Erregernachweis. In beiden Vergleichsgruppen zeigten sich auch hier keine signifikanten P-Wert-Unterschiede im Vergleich der ursächlichen Erreger der periprothetischen Kniegelenksinfektion.

III.3 Chirurgische Behandlung

Bei insgesamt 103 Patienten (79 %) mit einer periprothetischen Kniegelenksinfektion erfolgte ein zweizeitiger Wechsel der Prothese wie im Methodenteil beschrieben. Bei 89 Patienten von denen, die einen zweizeitigen Wechsel der Prothese erhielten, wurde sich für einen langes Intervall (mehr als sechs Wochen) bis zur Reimplantation der Prothese entschieden. Bei dem zweizeitigen Wechsel der Prothese wurde ein antibiotikabeschichteter Platzhalter (Spacer) in dem prothesefreien Intervall verwendet. Die Antibiotikabeschichtung bestand aus der Kombination von 0.5 g Gentamicin und 1 g Vancomycin pro 40 g Polymethylmethacrylat (PMMA). Bei 13 Patienten (19 %) wurde ein einzeitiger Wechsel der Prothese durchgeführt. Der Prothesenerhalt war bei 15 Patienten (11 %) möglich.

III.4 Beurteilung des Therapieerfolges (Outcome)

Von den 131 Patienten, die entweder eine Biofilm-aktive oder eine nicht Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten, waren Nachuntersuchungen bei 103 Patienten (79 %) möglich. Bei 28 Patienten waren leider keine Nachuntersuchungen möglich. 11 Patienten sind verstorben. Zudem sind fünf Patienten an einen unbekanntem Ort gezogen und waren dementsprechend nicht kontaktierbar für die Nachuntersuchungen. 12 weitere Patienten haben nicht auf unsere Kontaktaufnahme via Post und telefonisch reagiert. Bei diesen Patienten waren zudem die Versuche der Kontaktaufnahme über Hausärzte und Verwandte nicht erfolgreich.

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit (Nachverfolgungszeit) betrug 3,7 Jahren mit einer Spanne von 2 bis 7,6 Jahren. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte eine Infektionsfreiheit für beide Gruppen von 74 % (95 % KI 61 % - 85 %) nach einem Jahr und von 56 % (95 % KI 47 % - 66 %) nach zwei Jahren der Nachverfolgung.

Von den 103 Patienten, bei denen Nachuntersuchungen stattgefunden haben, wurden 43 Patienten mit Biofilm-aktiven Antibiotika therapiert und 60 Patienten erhielten eine nicht Biofilm-aktive Antibiotikatherapie. Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier zeigte eine Überlegenheit in Bezug auf eine Infektionsfreiheit nach einem Jahr für Patienten, die Biofilm-aktive Antibiotika erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die keine Biofilm-aktiven Antibiotika erhalten hatten (83 % vs. 70 %, $p = 0.040$). Auch nach zwei Jahren ergab sich eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit für die Patienten, die eine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die keine Biofilm-aktiven Antibiotika bekommen hatten (67 % vs. 48 %, $p = 0.038$). Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit in Bezug auf eine Infektionsfreiheit betrug bei Patienten mit Biofilm-aktiver Antibiotikatherapie 21,6 Monate. 17,6 Monate waren es in der Patientengruppe, die keine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhalten hatten.

Des Weiteren zeigte sich bei der Auswertung der Ergebnisse der visuellen Analogskala eine signifikant niedrigere mediane Schmerzintensität bei den Patienten, die eine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die keine Biofilm-aktiven Antibiotika bekommen hatten (3 gegen 5 Punkte auf der VAS; $p = 0.006$). Darüber hinaus hat kein Patient mit einer Biofilm-aktiven Antibiotikatherapie einen Wert von über 7 auf der visuellen Analogskala.

Um einen möglichen Einfluss verschiedener Variablen auf die Wahrscheinlichkeit des Überlebens (Infektionsfreiheit) wurden das univariate und multivariate Cox Proportional-Hazards Model herangezogen. In der univariaten Analyse zeigte sich, dass das Risiko eines Behandlungsfehlers bei der Anwendung einer Biofilm-aktiven Antibiotikatherapie um 48 % geringer war als bei den Patienten, die keine Biofilm-aktiven Antibiotika erhalten hatten ($p = 0.047$). Späte periprothetische Kniegelenksinfektionen reduzieren das Risiko eines Behandlungsfehlers im Vergleich zu frühen Infektionen um 58 % ($p = 0.048$). Auch verzögerte Infektionen haben ein 53 % niedriges Risiko eines Behandlungsfehlers im Vergleich zu Frühinfektionen ($p = 0.091$). Es ist ebenfalls ein Vorteil, weiblich zu sein, da das Risiko eines Behandlungsfehlers um 44% reduziert ist im Vergleich zu Männern ($p = 0.049$). Des Weiteren führt jede weitere Operation zu einem Anstieg des Risikos eines Behandlungsfehlers um 12 % ($p = 0.023$).

Die multivariate Analyse umfasst die Kombination aus Biofilm-aktiver Antibiotikatherapie oder nicht Biofilm-aktiver Antibiotikatherapie, Alter und Anzahl der Operationen jedes Patienten. Biofilm-aktive Antibiotika reduzieren das Risiko einer erneuten periprothetischen Kniegelenksinfektion um 49 % ($p = 0.043$), jede weitere Operation steigert das Risiko eines Behandlungsfehlers um 13 % ($p = 0.017$). Das Alter spielt keine statistisch relevante Rolle für das Risiko einer erneuten periprothetischen Kniegelenksinfektion. Die Auswertung des funktionalen Behandlungserfolges erfolgte mit Hilfe des „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ (KOOS). Der KOOS ist ein Fragebogen unterteilt in fünf Subklassen. Er umfasst die Fragen nach Schmerzen, Symptomen, Funktion im täglichen Leben, Funktion in Sport und Freizeit und Lebensqualität bezogen auf das Kniegelenk. Patienten, die eine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten, zeigten in allen Subklassen ein besseres Resultat im Vergleich zu der Gruppe, die keine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie bekam, erzielten. Besonders hervorzuheben ist, dass die auf das Knie bezogene Lebensqualität deutlich besser und die Schmerzintensität deutlich geringer war. Diese beiden Subklassen sind am aussagekräftigsten im KOOS zu beurteilen [17].

IV. Diskussion

Die Therapie mit Biofilm-aktiven Antibiotika sind assoziiert mit einem besseren Behandlungserfolg bei Patienten mit periprothetischen Kniegelenksinfektionen im

Vergleich zu den Patienten, die eine konventionelle Antibiotikatherapie ohne Biofilmaktivität erhielten. Dennoch sind klinische Beweise, die diese Annahme stützen, in der aktuellen Literatur rar. Zudem stammen die bisherigen Ergebnisse zur Wirksamkeit von Biofilm-aktiven Antibiotika vor allem aus kleineren Beobachtungsstudien oder Fallserien [18-22], die sich auf andere Implantat-assoziierte Infektionen wie z.B. Prothesenendokarditis beziehen [23], oder sie stammen aus experimentellen Modellen von Fremdkörperinfektionen [24-28].

In dieser Promotionsarbeit wurde der Behandlungserfolg bei Patienten mit periprothetischen Kniegelenksinfektionen verglichen, die eine Biofilm-aktive und eine nicht Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten. Es wurden klare Definitionen für eine periprothetische Kniegelenksinfektion, das chirurgische Vorgehen und die Outcome-Evaluation festgelegt und während der gesamten Studienzeit nicht verändert. Das ermöglicht einen Rückschluss auf den alleinigen Einfluss der Antibiotika [3, 29, 30]. Dieses standardisierte Studiendesign - mit dem prospektiven Charakter der Studie, der klaren Definitionen sowie der ausreichend langen Nachbeobachtungszeit (follow-up) - ist von großer Bedeutung für die Aussagekraft der erhobenen Daten für den Typ, die Kombination sowie die Länge der angewandten antibiotischen Behandlung.

Die antibiotische Therapie ist einer von mehreren Faktoren, die das Behandlungsergebnis beeinflusst. In den meisten zuvor veröffentlichten Studien wurde die antimikrobielle Therapie nicht explizit in der Outcome-Analyse berücksichtigt und somit war auch deren Einfluss auf den Behandlungserfolg nicht zu evaluieren [31-34]. Die Überlebenszeit wurde in dieser Studie nach einem und nach zwei Jahren evaluiert. Sie war signifikant besser für Patienten, die eine Biofilm-aktive Antibiotikatherapie erhielten (83 % nach einem Jahr und 67 % nach zwei Jahren) im Vergleich zu denen, die eine nicht Biofilm-aktive antibiotische Behandlung hatten (70 % nach einem Jahr und 48 % nach zwei Jahren). Zusätzlich war eine Biofilm-aktive antibiotische Therapie assoziiert mit einer niedrigeren Schmerzintensität und besseren Werten bei dem KOOS in allen fünf Subskalen. Nach unserem Wissen ist das die erste Studie, die demonstrieren konnte, dass eine Assoziation bei periprothetischen Kniegelenksinfektionen zwischen Biofilm-aktiven Antibiotika und besseren funktionalen Outcome besteht.

In der vorliegenden Studie war die Gesamtüberlebenszeit beider Vergleichsgruppen 74 % nach einem Jahr und 56 % nach zwei Jahren. Andere Autoren berichten von besseren

Erfolgsraten (79 %) nach einem zweizeitigen Knieprothesenwechsel [34] und Erfolgsraten von 83 % bis 100 % nach einem einzeitigen Knie- oder Hüftprothesenwechsel [35-37]. Mögliche Ursachen für das schlechtere Outcome bei der vorliegenden Studie sind die relativ lange Nachverfolgungszeit (follow-up) mit einer medianen Nachverfolgungszeit von 3,7 Jahren, der aktiven Evaluation des Therapieerfolges durch die Kontaktierung der Patienten, einer klaren Definition einer periprothetischen Kniegelenksinfektion - auch mit dem Einschluss von low-grade Infektionen (verzögerte Infekte) [29] - und das stringente Anwenden der Kriterien der modifizierten „Delphi-based consensus“ [12] zur Beurteilung des Therapieerfolges.

Eine wichtige Limitation dieser Studie ist eine unbeabsichtigte, jedoch erklärbare Verzerrung verursacht durch die erzwungene Veränderung im Ansatz der Behandlung von Infektionserkrankungen in der zweiten Studienperiode. Trotzdem kam es in beiden Studienperioden zu keinem Wechsel im chirurgischen Vorgehen. Ein weiterer Schwachpunkt der Studie ist das Fehlen von potentiell unerwünschten Nebenwirkungen und allergischen Reaktionen auf die verwendeten Antibiotika. Biofilm-aktive Antibiotika können mehr unerwünschte Nebenwirkungen verursachen als konventionelle Antibiotika ohne eine Biofilmaktivität. Es wird jedoch angenommen, dass die besseren Erfolgsraten die Häufigkeit und Schwere von unerwünschten Nebenwirkungen überwiegen. Diese Annahme sollte jedoch in weiteren zukünftigen Studien überprüft werden. Außerdem können Biofilm-aktive Antibiotika relativ schnell antimikrobielle Resistenzen verursachen. Vorherige Studien zeigen jedoch keinen Anstieg der Häufigkeit von einer antimikrobiellen Resistenzbildung bei der Anwendung von Biofilm-aktiven Antibiotika in einer ausreichenden Dosis und in einer geeigneten Antibiotikakombination [38-40]. Des Weiteren wurde die Compliance der Patienten in Bezug auf die Einnahme der Antibiotika in dieser Studie nicht berücksichtigt. Die Compliance kann jedoch einen deutlichen Einfluss auf den Behandlungserfolg haben.

V. Schlussfolgerung

Diese Dissertation ist eine der wenigen Studien über periprothetische Kniegelenksinfektionen, die sich explizit auf den Einfluss der Biofilm-aktiven antibiotischen Therapie hinsichtlich des Behandlungserfolges bei periprothetischen Kniegelenksinfektionen bezieht. Es konnte gezeigt werden, dass eine Biofilm-aktive

antibiotische Behandlung assoziiert war mit signifikant besseren Behandlungserfolgen bei periprothetischen Kniegelenksinfekten hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit der Infektionsfreiheit, der Schmerzintensität und des funktionalen Gesundheitszustands (Gelenkfunktion).

Diese Promotionsarbeit zeigt, wie wichtig das Thema der adäquaten antibiotischen Therapie für periprothetische Kniegelenksinfektionen ist. Zukünftige Studien über Biofilm-aktive antibiotische Therapien sollten sich nicht nur auf periprothetische Kniegelenksinfektionen beziehen, sondern sich auch mit dem Effekt dieser Therapie auf andere mögliche periprothetischen Infektionen, wie z.B. an den Hüftprothesen oder Schulterprothesen, beziehen. Des Weiteren sind auch mögliche Studien über Biofilm-aktive Antibiotika bei osteosyntheseassoziierte Infektionen denkbar. Diese Dissertation ist nicht nur auf dem Fachgebiet der Infektiologie und Orthopädie interessant, sondern bietet zudem einen möglichen antibiotischen Therapieansatz bei Herzschrittmacherinfektionen. Zudem sollten zukünftige Studien die Rolle einzelner Biofilm-aktiver Antibiotika untersuchen, um den Behandlungserfolg weiter zu optimieren. Dabei sollte vor allem ein Augenmerk auf die Dosis, die möglichen Antibiotikakombinationen, potentielle Nebenwirkungen, Resistenzentwicklungen und die Behandlungsdauer der Infektion sowie den funktionalen Gesundheitszustand der Patienten gelegt werden.

Pocket Guide zur Diagnostik und Behandlung von periprothetischen Infektionen



Version 9: Oktober 2019

Individuelle Beratung über das Onlineportal: cp.pro-implant-foundation.org
 PRO-IMPLANT Workshops: www.pro-implant-foundation.org

DEFINITION

Vorliegen einer periprothetischen Infektion, wenn ≥ 1 Kriterium erfüllt ist:

Untersuchung	Kriterium	Sensitivität	Spezifität
Klinik	Fistel <u>oder</u> Eiter um die Prothese ^a	20-30%	100%
Leukozytenzahl im Punktat ^b	>2000/ μ l Leukozyten <u>oder</u> >70% Granulozyten (PMN)	\approx 90%	\approx 95%
Histologie	Entzündung im periprothetischen Gewebe ^c	73%	95%
Mikrobiologie	Erregernachweis in <ul style="list-style-type: none"> • Synovialflüssigkeit <u>oder</u> • ≥ 2 Gewebeprobe^d <u>oder</u> • Sonikat ≥ 50 Kolonien/ml^e 	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

^a Bei der Metall-Metall Gleitpaarung kann Eiter durch Abrieb simuliert werden („Pseudopus“), die Leukozytenzahl ist normal oder erhöht (Metalldebris sichtbar)

^b Die Leukozytenzahl ist bei rheumatischer Arthropathie, Luxationen, Fistel, periprothetischer Fraktur und 6 Wochen postoperativ nicht verwertbar. Alpha-Defensin hat eine hohe Spezifität und kann als Bestätigungstest verwendet werden. Die Leukozytenzahl <24 Stunden bestimmen (Mikroskopie oder automatisierte Auszählung); geronnene Punktate können mit 10 μ l Hyaluronidase aufgelöst werden.

^c Entspricht Typ 2 oder 3 nach Krenn und Morawietz (≥ 23 Granulozyten/10 HPF)

^d Bei hoch-virulenten Erregern (z.B. *S. aureus*, *E. coli*, **Streptokokken**) oder Patienten unter Antibiotika ist der Nachweis in einer Gewebeprobe bereits relevant.

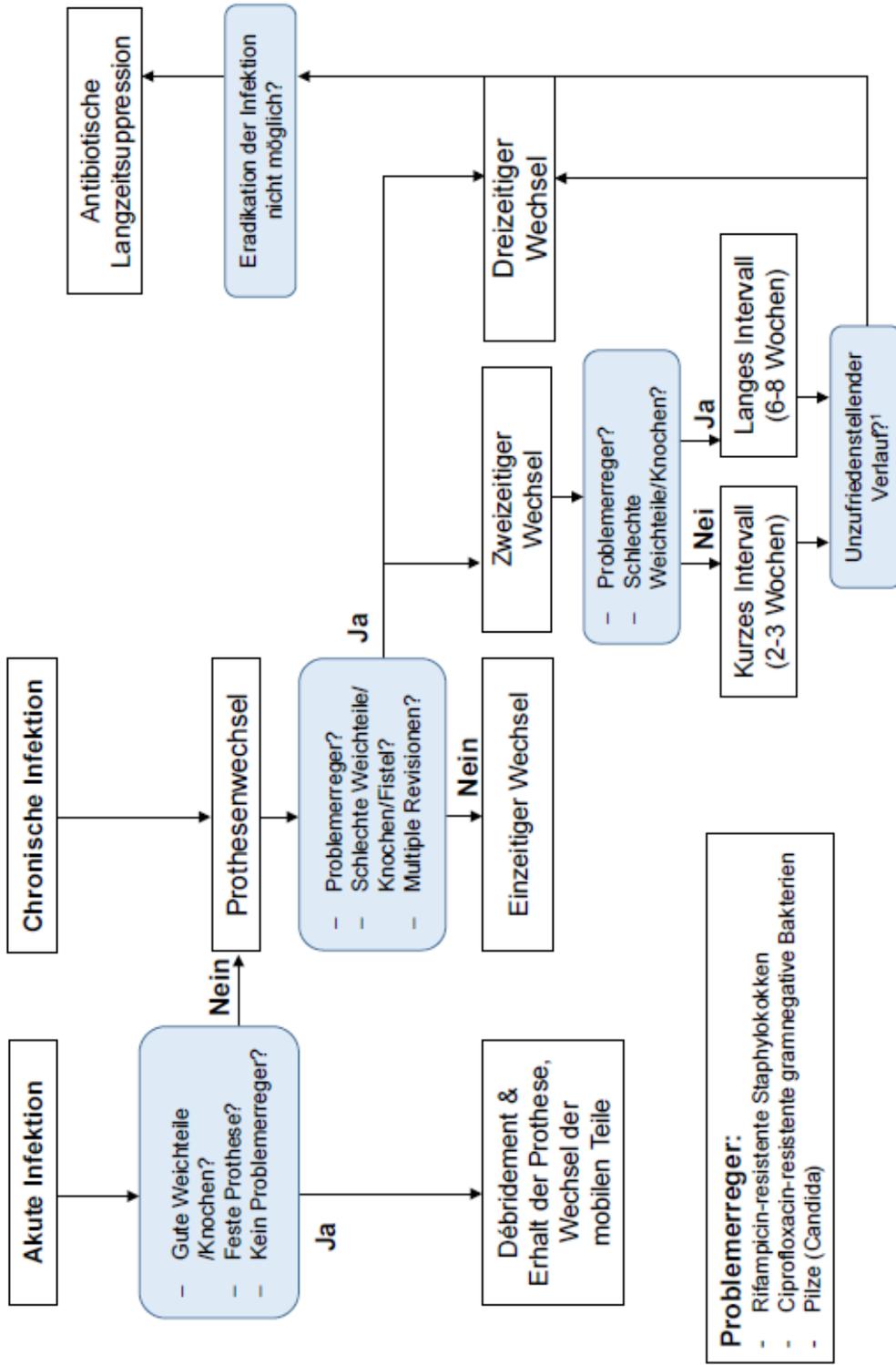
^e Unter Antibiotikatherapie und bei Anaerobiern können <50 Kolonien/ml relevant sein

Copyright: Stiftung PRO-IMPLANT (N. Renz, A. Trampuz). Der Pocket Guide richtet sich nach internationalen Empfehlungen. PRO-IMPLANT übernimmt keine Haftung für Therapieversagen oder Nebenwirkungen von Antibiotika. Die aktuellste Version ist erhältlich unter: www.pro-implant-foundation.org. Kontakt Mail: info@pro-implant-foundation.org.

KLASSIFIKATION

	Akute Protheseninfektion (unreifer Biofilm)	Chronische Protheseninfektion (reifer Biofilm)
Pathogenese		
▪ Perioperativ	früh postoperativ <4 Wochen nach OP	verzögert (low-grade) ≥4 Wochen nach OP (typischerweise 3 Monate bis 3 Jahre)
▪ Hämatogen oder per continuitatem	Symptombdauer <3 Wochen	Symptombdauer ≥3 Wochen
Klinik	Akute Schmerzen , Fieber, gerötetes, geschwollenes Gelenk, prolongierte postoperative Wundsekretion (>7-10 Tage)	Chronische Schmerzen , Lockerung der Prothese, Fistel
Verursachende Erreger	Hoch-virulent: <i>Staphylococcus aureus</i> , gramnegative Bakterien (z.B. <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Niedrig-virulent: Koagulase-negative Staphylokokken (z.B. <i>Staphylococcus epidermidis</i>), <i>Cutibacterium</i> (früher <i>Propionibacterium</i>) spp.
Chirurgische Behandlung	Débridement und Erhalt der Prothese (Wechsel der mobilen Teile)	Prothesenwechsel (ein-, zwei- oder mehrzeitig)

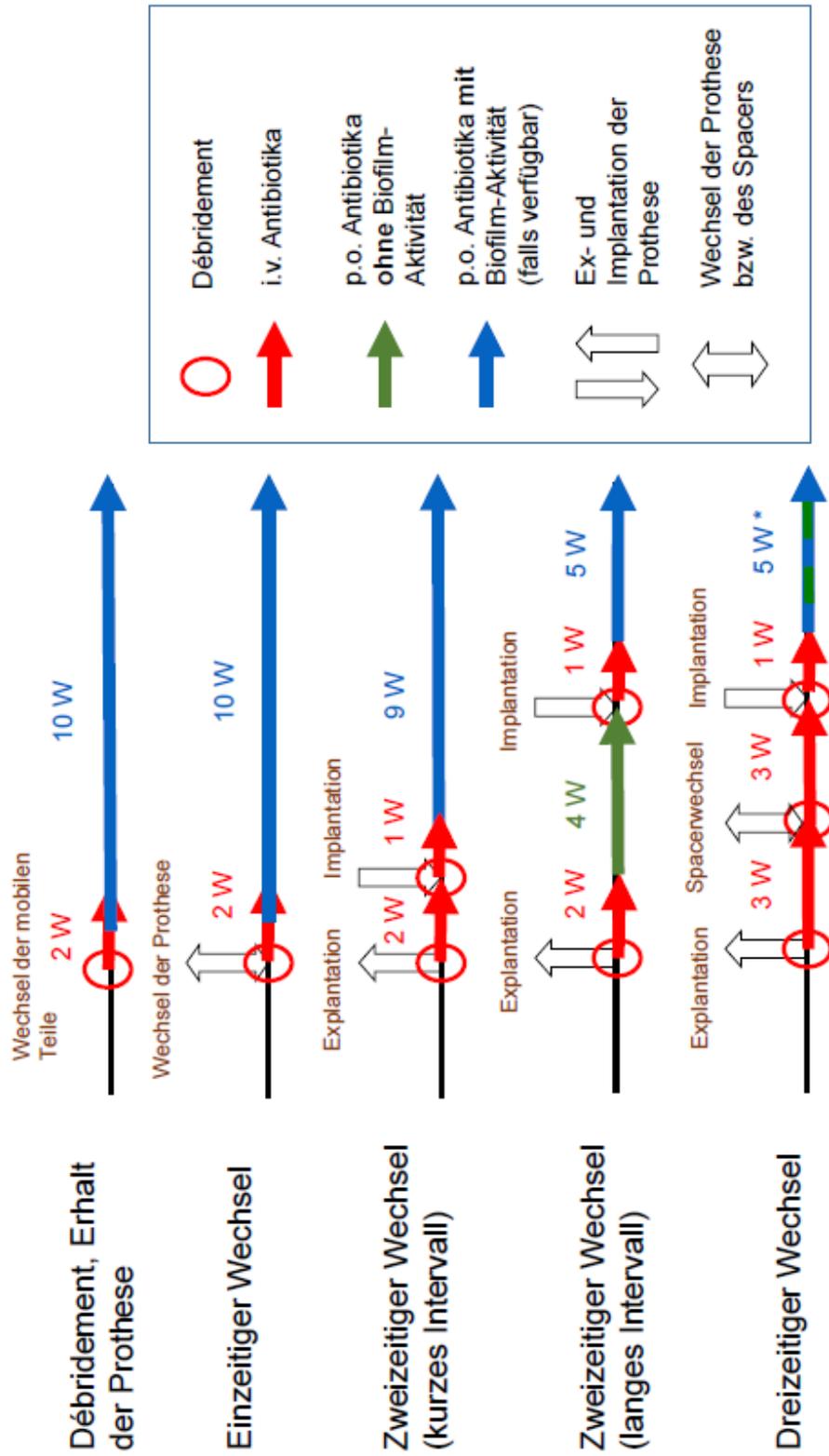
BEHANDLUNGSGRUNDLAGEN



¹ klinische Infektionszeichen, erhöhtes CRP, Eiter intraoperativ, kompromittierte Weichteile

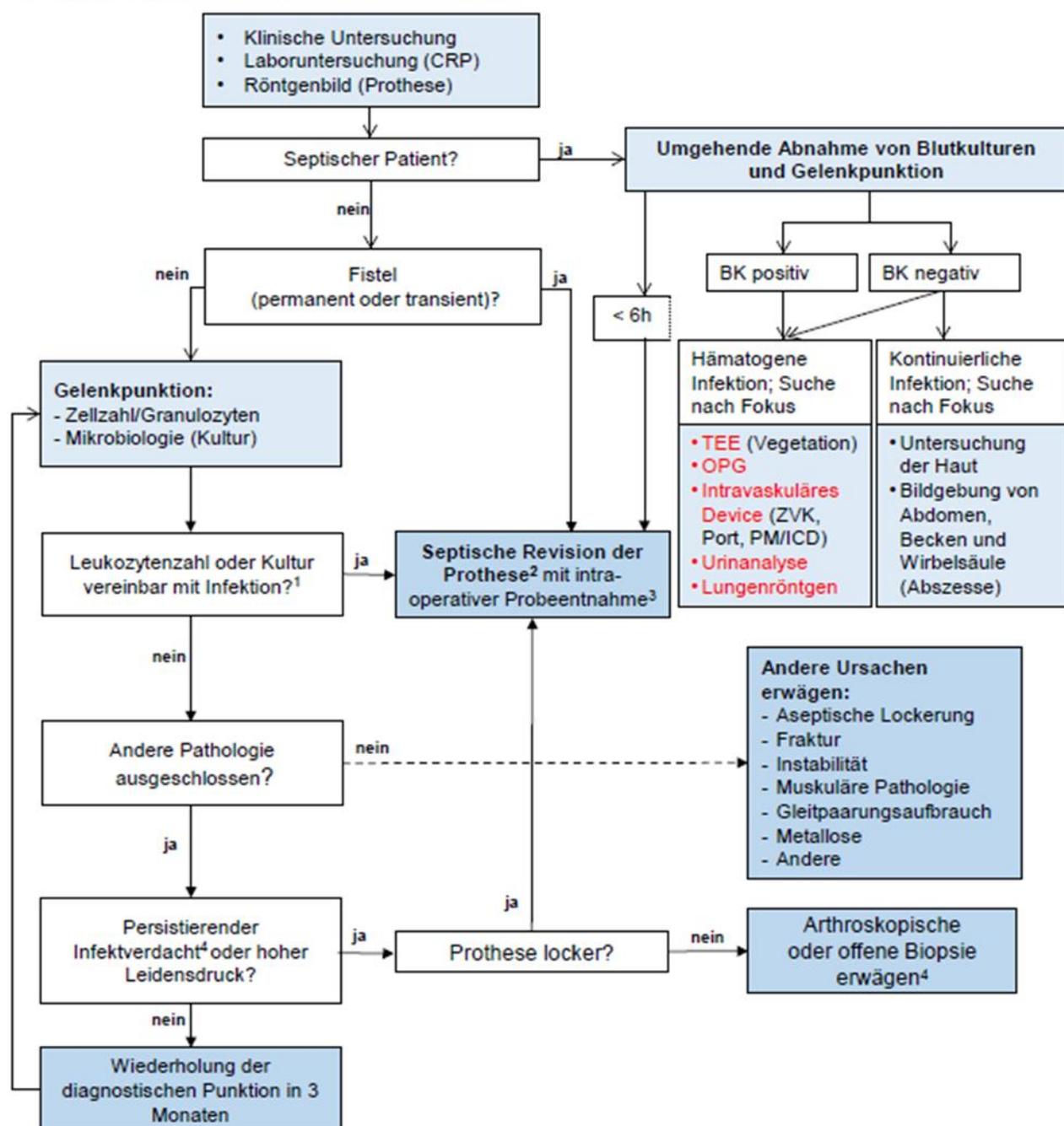
CHIRURGISCHES VORGEHEN

Chirurgischer Eingriff Intervention Antibiotika (total 12 Wochen) Legende



* Biofilm-aktive Substanz falls verfügbar, alternativ Suppression erwägen

DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS



¹ Leukozytenzahl: >2000/µl Leukozyten oder >70% Granulozyten; Mikrobiologie: bei hoch-virulenten Erregern (z.B. *S. aureus*, *E. coli*) ist der einmalige Nachweis, bei niedrig-virulenten Erregern (z.B. *S. epidermidis*, *Cutibacterium* spp.) der Nachweis in ≥2 Proben diagnostisch für eine Infektion. Alpha-Defensin-Test gilt als Bestätigungstest.

² Gemäss Behandlungsalgorithmus für Protheseninfektionen

³ Zellzahl/Anteil Granulozyten, Histopathologie, Mikrobiologie (+/- Sonikation)

⁴ Erhöhtes CRP, Risikoanamnese (prolongierte Wundsekretion oder Revision nach Primärimplantation), Frühlockerung

BK: Blutkulturen, TEE: transoesophageale Echokardiographie, OPG: Orthopantomogramm, PM: Schrittmacher

EMPFOHLENE ANTIBIOTIKATHERAPIE

Empirische Antibiotikatherapie:

Ampicillin/Sulbactam^o 3 x 3 g i.v. (+/- Vancomycin^e 2 x 1 g bei septischen Patienten, bekannten MRSA-Trägern, multiplen Voroperationen und V.a. Low-Grade Infektion)

Therapie im Intervall bzw. Suppressionstherapie:

Mikroorganismus	Antibiotikum (je nach Empfindlichkeit, Dosis siehe unten)
<i>Staphylococcus</i> spp.	Cotrimoxazol oder Doxycyclin oder Clindamycin
<i>Streptococcus</i> spp.	Amoxicillin oder Clindamycin oder Doxycyclin
<i>Enterococcus</i> spp.	Amoxicillin (oder Linezolid)
Anaerobier (gram-positiv)	Clindamycin oder Amoxicillin
Anaerobier (gram-negativ)	Metronidazol oder Clindamycin
Gram-negative Bakterien	Ciprofloxacin oder Cotrimoxazol
Pilze (z.B. <i>Candida</i> spp.)	Fluconazol (oder Voriconazol, falls Fluconazol resistent)

Gezielte Antibiotikatherapie (Deeskalation, sobald Pathogen(e) bekannt):

Mikroorganismus (rot: Problemerreger)	Antibiotikum ^a (Empfindlichkeit überprüfen)	Dosis ^b (blau: Nierenadaptation notwendig)	Gabe
<i>Staphylococcus</i> spp.			
- Oxacillin-/Methicillin-empfindlich	Flucloxacillin ^c (+/- Fosfomycin)	4 x 2 g (3 x 5 g)	i.v. i.v.
	für 2 Wochen, dann (je nach Antibiogramm):		
	Rifampicin ^d +	2 x 450 mg	p.o.
	- Levofloxacin oder	2 x 500 mg	p.o.
	- Cotrimoxazol oder	3 x 960 mg	p.o.
	- Doxycyclin oder	2 x 100 mg	p.o.
	- Fusidinsäure	3 x 500 mg	p.o.
- Oxacillin-/Methicillin-resistent	Daptomycin oder Vancomycin ^e (+/- Fosfomycin)	1 x 8 mg/kg 2 x 1 g (3 x 5 g)	i.v. i.v. i.v.
	für 2 Wochen, dann Rifampicinkombination wie oben		
- Rifampicin-resistent	Intravenöse Therapie für 2 Wochen (wie oben), dann: Langzeitsuppression für ≥1 Jahr, abhängig von Empfindlichkeit		
<i>Streptococcus</i> spp.			
	Penicillin G ^o oder Ceftriaxon	4 x 5 Millionen U 1 x 2 g	i.v. i.v.
	für 2-4 Wochen, dann:		
	Amoxicillin oder Doxycyclin	3 x 1 g 2 x 100 mg	p.o. p.o.
	(ggf. Suppression für 1 Jahr)		
<i>Enterococcus</i> spp.			
- Penicillin-empfindlich	Ampicillin + Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin)	4 x 2 g 1 x 120 mg (3 x 5 g)	i.v. i.v. i.v.
	für 2-3 Wochen, dann:		
	Amoxicillin oder Doxycyclin	3 x 1 g 2 x 100 mg	p.o. p.o.
- Penicillin-resistent	Vancomycin ^e oder Daptomycin +	2 x 1 g 1 x 10 mg/kg	i.v. i.v.
	Gentamicin ^f (+/- Fosfomycin)	1 x 120 mg (3 x 5 g)	i.v. i.v.
	für 2-4 Wochen, dann:		
	Linezolid (max. 4 Wochen)	2 x 600 mg	p.o.
- Vancomycin-resistent (VRE)	Individuell; Entfernung des Implantates oder lebenslängliche Suppression notwendig, z.B. mit Doxycyclin (falls empfindlich).		

Mikroorganismus (rot: Problemerreger)	Antibiotika ^a (Empfindlichkeit überprüfen)	Dosis ^b (blau: Nierenadaption notwendig)	Gabe
Gramnegative Erreger			
- Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> etc.)	Ciprofloxacin ^g	2 x 750 mg	p.o.
- Nonfermenter (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.)	Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem oder Ceftazidim + Tobramycin (oder + Gentamicin) für 2-3 Wochen, dann: Ciprofloxacin	3 x 4,5 g 3 x 1 g 3 x 2 g 1 x 300 mg 1 x 240 mg 2 x 750 mg	i.v. i.v. i.v. i.v. i.v. p.o.
- Ciprofloxacin- resistent	Je nach Antibiogramm: Kombination von Meropenem i.v. 3 x 1 g, Colistin 3 x 3 Mio E i.v. u./o. Fosfomycin 3 x 5 g i.v., ggf. Suppression.		
Anaerobier			
- Gram-positiv (<i>Cutibacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fingoldia magna</i>)	Penicillin G ^c oder Ceftriaxon für 2 Wochen, dann: Rifampicin ^d + - Levofloxacin oder - Amoxicillin oder - Doxycyclin	4 x 5 Millionen E 1 x 2 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg 3 x 1 g 2 x 100 mg	i.v. i.v. p.o. p.o. p.o. p.o.
- Gram-negativ (<i>Bacteroides</i> spp., <i>Fusobacterium</i> spp.)	Ampicillin/Sulbactam ^e für 2 Wochen, dann: Metronidazol	3 x 3 g 3 x 400 mg oder 500 mg	i.v. p.o.
Candida spp.	Caspofungin ^h oder Anidulafungin für 1-2 Wochen, dann: Fluconazol (Suppression ≥ 1 Jahr)	1 x 70 mg 1 x 100 mg (1.Tag 200 mg) 1 x 400 mg	i.v. i.v. p.o.
- Fluconazol- empfindlich			
- Fluconazol-resistent	Individuell (z.B. mit Voriconazol 2 x 200 mg p.o.); Entfernung des Implantates oder ggf. lebenslange Suppression.		
Kultur-negativ	Ampicillin/Sulbactam ^e für 2 Wochen, dann: Rifampicin ^d + Levofloxacin	3 x 3 g 2 x 450 mg 2 x 500 mg	i.v. p.o. p.o.

^a Gesamtdauer der Therapie: 12 Wochen, ca. 2 Wochen intravenös (i.v.), dann oral (p.o.)

^b Laborkontrolle 2x/Woche: Leukozyten, CRP, Kreatinin/eGFR, Leberenzyme (AST/GOT u. ALT/GPT). Dosisanpassung nach Nierenfunktion und Körpergewicht (<40 kg/>100 kg)

^c Penicillin-Allergie vom NICHT-Typ 1 (z.B. Exanthem): Cefazolin (3 x 2 g i.v.). Bei Anaphylaxie (= Typ 1-Allergie mit Quincke-Ödem, Bronchospasmus, anaphylaktischem Schock) oder Cephalosporin-Allergie: Vancomycin (2 x 1 g i.v.) oder Daptomycin (1 x 8 mg/kg i.v.). Ampicillin/Sulbactam ist äquivalent zu Amoxicillin/Clavulansäure (3 x 1,2 g i.v.)

^d Rifampicin erst nach Prothesen-Wiederaufbau einsetzen. Sobald trockene Wundverhältnisse bzw. Drainagen gezogen bereits zu i.v.-Therapie dazugeben. Dosisreduktion auf 2 x 300 mg bei Alter >75 Jahre

^e Bestimmung des Vancomycin-Talspiegels (unmittelbar vor nächster Gabe) mindestens 1x/Woche. Zielwert: 15-20 µg/ml

^f Gentamicin nur anwenden, wenn Gentamicin high-level (HL) empfindlich getestet wird. Alternative für Gentamicin bei *E. faecalis*: Ceftriaxon (1 x 2 g i.v.)

^g zusätzlich intravenöse Therapie (Piperacillin/Tazobactam 3 x 4,5 g oder Ceftriaxon 1 x 2 g oder Meropenem 3 x 1 g i.v.) in den ersten postoperativen Tagen (bis Wunde trocken)

^h Nach einer Ladedosis von 70 mg am 1. Tag soll ab dem zweiten Tag bei Patienten < 80 kg die Dosis auf 50 mg reduziert werden

LOKALE ANTIBIOTIKA IM KNOCHENZEMENT

(ergänzend zur systemischen Antibiotikatherapie)

Situation	Antimikrobielle Substanz	Zement für Fixation	Spacer-Zement
		Dosis pro 40 g PMMA-Zement Schwarz: industriell beigemischte Substanzen Rot: manuell beigemischte Substanzen	
Standard Situation • Empfindlicher oder unbekannter Erreger	Gentamicin + Clindamycin	1 g 1 g	1 g 1 g (+ 2 g Vancomycin)
Spezielle Situationen • Methicillin-resistente Staphylokokken (MRSA, MRSE)	Gentamicin + Vancomycin <u>oder</u> + Daptomycin	0,5 g 2 g 2 g	0,5 g 2 g (+2 g ^d) 3 g
• Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)	Gentamicin + Linezolid <u>oder</u> Daptomycin <u>oder</u> Fosfomycin-Natrium ^a	0,5 g 1 g 2 g 2 g	0,5-1 g 2 g 3 g 2-4 g
• Gram-negative resistente Erreger (z.B. <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Pseudomonas</i> spp.)	Gentamicin + Colistin ^b <u>oder</u> Fosfomycin-Natrium ^a <u>oder</u> Meropenem <u>oder</u> Ciprofloxacin	0,5 g 5-10 Mio IE 2 g 2 g 2 g	0,5-1 g 10-20 Mio IE 2-4 g 3 g ^c 3 g
• Hefepilze (<i>Candida</i> spp.) oder Schimmelpilze (<i>Aspergillus</i> spp.)	Gentamicin + Amphotericin B liposomal (Ambisome [®]) <u>oder</u> Voriconazol	0,5 g 0,2 g ^e 0,2 g	0,5-1 g 0,4 g ^{e,c} 0,4 g ^e

^a Fosfomycin-Natrium wird aufgrund besserer mechanischer PMMA-Eigenschaften dem Fosfomycin-Calcium vorgezogen.

^b Verfügbar als Colistin-Natrium oder Colistin-Sulfat (gleichwertige Wirkung).

^c Verbesserte Wirksamkeit und Freisetzung im Knochenzement mit zwei Antibiotika, z.B. Gentamicin 1 g und Clindamycin 1 g, welcher als Basis für weitere Antibiotika-Beimischung benutzt werden kann.

^d Diese Konzentrationen erfüllen die mechanischen ISO-Eigenschaften des Fixations-Zement nicht.

^e In der Literatur finden sich kontroverse Daten bezüglich minimaler effektiver Konzentration.

Allgemeine Bemerkungen:

- Wenn zusätzliche antimikrobielle Substanzen beigemischt werden, sollten industriell gefertigte den antibiotikafreien Zementen vorgezogen werden (bessere mechanische Eigenschaften und Elution durch synergistische Freisetzung).
- Resistenzen der Erreger im Antibiogramm beziehen sich auf die systemische Verabreichung und gelten aufgrund von höheren lokalen Konzentrationen und synergistischer Aktivität nicht zwingend für die lokale Applikation.
- Nebenwirkungen und Interaktionen von lokalen Antibiotika / Antimykotika sind selten. Serumspiegel von Vancomycin und Gentamicin soll bei Niereninsuffizienz (eGFR <60ml/min) und/oder gleichzeitiger intravenöser Gabe überwacht werden.
- Nur sterile pulverförmige Antibiotika verwenden. Flüssige Substanzen wegen inhomogener Verteilung in PMMA meiden. Antibiotika, welche die PMMA-Polymerisation hemmen (Rifampicin oder Metronidazol) oder thermolabil bzw. anfällig für Oxidation sind (z.B. einige Betalaktame) sollten nicht verwendet werden.
- Daten zur mechanischen Stabilität bei Kombinationen von > 2 Substanzen liegen nicht vor. Die maximale antimikrobielle Dosis von 10% der PMMA-Pulvermenge (=4 g pro 40 g) sollte wenn möglich nicht überschritten werden.
- Die Empfehlungen basieren auf Untersuchungen mit PALACOS[®]/COPAL[®] PMMA-Zementen sowie Literaturdaten. Die Freisetzung hängt von der Grundzusammensetzung des Knochenzements ab.
- Kein Vakuummischen bei der Zubereitung von Spacerzement (höhere Porosität → bessere Elution)
- Video-Tutorial über Antibiotika-Beimischung in Knochenzement: <https://lnkd.in/dUqZnRb>

VII. Literaturverzeichnis

- [1] Thiele K PC, Matziolis G, Mayr HO, Sostheim M, Hube R. Current failure mechanisms after knee arthroplasty have changed: polyethylene wear is less common in revision surgery. *The Journal of bone and joint surgery American*. 2015; 97:715-20.
- [2] 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;89(4):780-785.
- [3] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351:1645-54.
- [4] Perka C, Haas N. Periprothetische Infektionen. *Chirurg* 2011;82(3):218-226.
- [5] Wodtke J, Löhner JF. Das infizierte Implantat. *Orthopäde* 2008;37(3):257-269.
- [6] Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. The significance of infection related to orthopedic de-vices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials* 2006;27(11):2331-2339.
- [7] Luring C, Lemmen SW, Quack V, Beckmann J, Tingart M, Rath B. Treatment algorithm for periprosthetic infections of the knee joint. *Orthopäde*. 2012;41:20-5.
- [8] Trampuz A, Perka C, Borens O. Prosthetic joint infection: new developments in diagnosis and treatment. *Deutsche Med Wochenschau* 2013;138(31-32):1571-1573.
- [9] Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:433-9.
- [10] Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha defensin lateral flow test for diagnosis of periprosthetic joint infection. Not a screening but a confirmatory test. *J Bone Joint Surg Am*. 2018:742-50.
- [11] Krenn V, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natsu S, Boettner F, Zustin J, Kölbl B, Rütger W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Söder S, Müller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus

classification of joint implant related pathology. *Pathology, research and practice*. 2014;210:779-86.

[12] Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success after treatment of periprosthetic joint infection: a Delphi-based international multidisciplinary consensus. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:2374-82.

[13] Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1998;28:88-96.

[14] Martínez-Pastor JC, Maculé-Beneyto F, Suso-Vergara S. Acute Infection in Total Knee Arthroplasty: Diagnosis and Treatment *The Open Orthopaedics Journal* 2013;7:197-204.

[15] Trampuz A ZW. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs*. 2006;66:1089-105.

[16] Trampuz A ZW. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:243-51.

[17] Collins NJ, Roos EM. Patient-reported outcomes for total hip and knee arthroplasty: commonly used instruments and attributes of a "good" measure. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:367-94.

[18] Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Tauber MG, Muhlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46:1221-6.

[19] Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection*. 2004;32:222-8.

[20] Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005;87:249-56.

[21] El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, Virk A, Walker RC, Steckelberg JM, Wilson WR, Hanssen AD, Osmon DR. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:961-7.

- [22] Achermann Y, Vogt M, Spormann C, Kolling C, Remschmidt C, Wüst J, Simmen B, Trampuz A. Characteristics and outcome of 27 elbow periprosthetic joint infections: results from a 14-year cohort study of 358 elbow prostheses. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:432-8.
- [23] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075-128.
- [24] Oliva A, Furustrand Tabin U, Maiolo EM, Jeddari S, Betrisey B, Trampuz A. Activities of fosfomicin and rifampin on planktonic and adherent *Enterococcus faecalis* strains in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:1284-93.
- [25] Furustrand Tabin U, Corvec S, Betrisey B, Zimmerli W, Trampuz A. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1885-91.
- [26] Furustrand Tabin U, Majic I, Zalila Belkhdja C, Betrisey B, Corvec S, Zimmerli W, Trampuz A. Gentamicin improves the activities of daptomycin and vancomycin against *Enterococcus faecalis* in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:4821-7.
- [27] John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, Trampuz A. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2719-24.
- [28] Corvec S, Furustrand Tabin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1421-7.

- [29] Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *Int J Artif Organs*. 2012;35:923-34.
- [30] Ochsner P, Borens O, Bodler PM, Broger I, Eich G, Hefti F, Maurer T, Nötzli H, Seiler S, Suvà D, Trampuz A, Uçkay I, Vogt M, Zimmerli W. Infections of the musculoskeletal system - Basic principles, prevention, diagnosis and treatment. 1st Edition in English ed. Grandvaux, Switzerland: swiss orthopaedics and the Swiss Society for Infectious Diseases expert group "Infections of the musculoskeletal system"; 2016.
- [31] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, Osmon DR. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42:471-8.
- [32] Berbari EF¹, Osmon DR, Duffy MC, Harmsen RN, Mandrekar JN, Hanssen AD, Steckelberg JM. Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes. *Clin Infect Dis*. 2006;42:216-23.
- [33] Lora-Tamayo J¹, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, Rico A, Palomino J, Rodríguez-Pardo D, Horcajada JP, Benito N, Bahamonde A, Granados A, del Toro MD, Cobo J, Riera M, Ramos A, Jover-Sáenz A, Ariza J; REIPI Group for the Study of Prosthetic Infection. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56:182-94.
- [34] El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, El Atrouni WI, Razonable RR, Steckelberg JM, Hanssen AD, Osmon DR. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;47:903-9.
- [35] Moyad TF, Thornhill T, Estok D. Evaluation and management of the infected total hip and knee. *Orthopedics*. 2008;31:581-8; quiz 9-90.

- [36] Masters JP, Smith NA, Foguet P, Reed M, Parsons H, Sprowson AP. A systematic review of the evidence for single stage and two stage revision of infected knee replacement. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:222.
- [37] Gulhane S, Vanhegan IS, Haddad FS. Single stage revision: regaining momentum. *J Bone Joint Surg Br.* 2012;94:120-2.
- [38] Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *Jama.* 1998;279:1537-41.
- [39] Sendi P, Zimmerli W. The use of rifampin in staphylococcal orthopaedic-device-related infections. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23:349-50.
- [40] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:302-45.

4. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Max Gellert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Nutzen von Biofilm-aktiven Antibiotika zur Behandlung von periprothetischen Kniegelenksinfektionen (Benefit of Biofilm-active antibiotics in treatment of knee periprosthetic joint infections) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

5. Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation als Top-Journal im Rahmen der Promotionsverfahren zum MD

Publikation 1: Gellert M, Hardt S, Köder K, Renz N, Perka C, Trampuz A. Biofilm-active antibiotic treatment improved the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort. International Journal of Antimicrob Agents. Erscheinungsdatum: 17.01.2020

Beitrag im Einzelnen:

Die Promotionsarbeit erfolgte in einer geteilten Erstautorenschaft. Im Nachfolgenden lege ich ausführlich den Prozess der Entwicklung der zu dieser Promotion notwendigen Schritte dar.

Als ersten Schritt der Promotion erfolgte ein ausgiebiges Literaturstudium, um den aktuellen wissenschaftlichen Stand zum Thema periprosthetische Kniegelenksinfektionen zu erlangen. Bereits während meines Studiums der Humanmedizin an der Charité-Universitätsmedizin Berlin fertigte ich im Modul „wissenschaftliches Arbeiten“ eine Hausarbeit an mit dem Thema: „Vergleich der standardmäßig durchgeführten diagnostischen Maßnahmen und Therapien bei periprosthetischen Kniegelenksinfektionen“.

In Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater, PD. Dr. med. Andrej Trampuz - Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, und meinem Betreuer, Dr. med. Sebastian Hardt – Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie, erfolgte zunächst die Suche nach einem geeigneten Promotionsthema. Der Betreuer Dr. med. Sebastian Hardt ist Co-Erstautor. Anschließend erfolgte in enger Kooperation mit den beiden Betreuern die Entwicklung der Fragestellung bzw. der Hypothese. Da die Promotion zwei unterschiedliche Fachgebiete der Medizin, nämlich die Infektiologie sowie die Orthopädie, vereinigt, erwies sich die Kooperation zwischen den beiden Fachärzten und dem Promovierenden als diskussionsfördernd und zielführend.

Im weiteren Prozess fertigte ich zunächst eine Planung der Studie an. Es erfolgten die Festlegung des Studiendesigns sowie die Definitionen für Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden klare Definitionen für die Diagnose einer periprosthetischen Kniegelenksinfektion und für ein erfolgreiches Outcome festgelegt. Ebenfalls wurden die Studienparameter festgelegt, die bei der Promotionsarbeit analysiert werden sollten.

Folgende Daten habe ich mit Hilfe einer von mir entworfenen Case Report Form (CRF) erhoben: grundlegende medizinische Informationen (Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Größe, Gewicht, Vor-Operationen, Nebendiagnosen, immunsuppressive Therapie, ASA), die Pathogenese der periprothetischen Kniegelenksinfektion, klinische Zeichen und Symptome der Infektion, laborchemische und zytologische, mikrobielle und histopathologische Zeichen der Infektion, die antimikrobielle Therapie, das operative Vorgehen sowie den Behandlungserfolg.

Zur Erfassung des Behandlungserfolges stellte sich insbesondere die Suche nach einem geeigneten Fragebogen zur Erfassung des Behandlungserfolges hinsichtlich des funktionellen Therapieerfolges nach einer periprothetischen Kniegelenksinfektion als schwierig heraus, da in der internationalen Literatur kein Fragebogen für solch eine Fragestellung existiert. Letztendlich entschied ich mich für den international anerkannten „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ (KOOS). Der KOOS wurde ursprünglich zur Messung des funktionalen Therapieerfolges nach der primären Implantation einer Knie-Totalendoprothese entwickelt. Des Weiteren musste ich den KOOS-Fragebogen ins Deutsche übersetzen, damit ihn alle Patienten verstehen konnten.

Zur Erfassung der Schmerzintensität entschied ich mich für die klassische visuelle Analogskala (VAS).

Der Behandlungserfolg bzw. die Rezidivfreiheit wurde nach den Kriterien der modifizierten „Delphi-based consensus“ untersucht.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges erfolgten eine Wiedervorstellung aller eingeschlossenen Patienten und eine gemeinsame Beurteilung durch einen Facharzt für Infektiologie (PD Dr. Andrej Trampuz oder seiner Vertretung) und eine fachärztliche orthopädische Beurteilung durch meinen Betreuer Dr. med. Sebastian Hardt oder seiner Vertretung oder durch mich. Die Wiedervorstellungen erfolgten jeweils drei, sechs, zwölf und 24 Monaten nach der Operation. Es wurden körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen, Röntgenuntersuchungen sowie Informationen zu möglichen weiteren Operationen durchgeführt bzw. gesammelt. Zudem füllten alle Patienten Fragebögen mit der visuellen Analogskala und dem „Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ aus. Patienten, die sich nicht wieder vorgestellt hatten, kontaktierte ich erneut per Post oder Telefon bzw. nahm ich Kontakt zu den behandelnden Hausärzten auf.

Als nächsten Schritt erstellte ich eine Excel-Tabelle aus allen erhobenen Rohdaten. Nun führte ich eine statistische Auswertung der Daten in Zusammenarbeit mit einer Statistikerin sowie dem Betreuer Dr. med. Sebastian Hardt durch. Infektionen und der funktionale Gesundheitszustand wurden mit der Kaplan-Meier Methode evaluiert, um die Wahrscheinlichkeit der Infektionsfreiheit zu schätzen. Vergleiche zwischen den Subgruppen wurden mit dem Logrank-Test durchgeführt. Der Einfluss von Variablen auf die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mit dem univariaten und multivariaten Cox Proportional-Hazards Model analysiert. Der funktionale Gesundheitszustand wurde hinsichtlich Schmerzintensität (VAS) und mit dem Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) analysiert.

Nach Auswertung aller Daten fertigte ich den ersten Entwurf des Papers für die Promotion an. Zudem entwarf ich auf Grundlage der ausgewerteten Daten Tabellen und fertigte Grafiken mit dem Programm Prism (Version 7.03; GraphPad, La Jolla, CA) an.

Der erste Entwurf des Textes, der Tabellen und der Grafiken wurde anschließend an meinen Betreuer und meinen Doktorvater geschickt. Beide gaben Anregungen und äußerten Änderungsvorschläge bzw. -wünsche. Anschließend überarbeitete ich den Text. Dieser Prozess wiederholte sich mehrmals.

Nachdem der Text, die Grafiken sowie die Tabellen zur Zufriedenheit aller Beteiligten vorhanden waren, erfolgt die Suche nach einem geeigneten Journal für den Artikel. Nachdem passende Journals gefunden waren, änderte ich den Text, die Tabellen, die Grafiken und die Zitierweise nach Vorgaben des jeweiligen Journals.

Ich reichte meine Arbeit unter anderem im International Journal of Antimicrobial Agents ein. Letztendlich wurde der Artikel nach zwei Revisionen und deren ausführlicher Bearbeitung angenommen.

Unterschrift des Doktoranden

6. Auszug Journal Summery List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"MICROBIOLOGY"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 125 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE REVIEWS MICROBIOLOGY	26,627	31.851	0.055490
2	CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS	18,070	20.642	0.020230
3	Cell Host & Microbe	15,851	17.872	0.064740
4	Nature Microbiology	2,510	14.174	0.013670
5	MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY REVIEWS	11,301	13.439	0.012060
6	TRENDS IN MICROBIOLOGY	11,344	11.776	0.020970
7	FEMS MICROBIOLOGY REVIEWS	11,237	11.392	0.016410
8	Annual Review of Microbiology	9,814	9.808	0.009790
9	ISME Journal	19,791	9.520	0.056720
10	Microbiome	2,532	9.133	0.010840
11	CLINICAL INFECTIOUS DISEASES	61,618	9.117	0.120010
12	CURRENT OPINION IN MICROBIOLOGY	9,437	6.710	0.018220
13	mBio	12,940	6.689	0.059030
14	PLoS Pathogens	40,344	6.158	0.122380
15	Emerging Microbes & Infections	1,318	6.032	0.005910
16	Current Topics in Microbiology and Immunology	5,633	5.829	0.011740
17	mSystems	428	5.750	0.002010
18	CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION	15,983	5.394	0.039650
19	JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY	29,292	5.217	0.050730
20	JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES	45,662	5.186	0.075270
21	ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY	20,320	4.974	0.033240
22	CRITICAL REVIEWS IN MICROBIOLOGY	2,307	4.738	0.003450
23	Journal of Oral Microbiology	603	4.444	0.001360
24	CELLULAR MICROBIOLOGY	8,989	4.410	0.015230

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
25	ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY	61,812	4.255	0.087760
26	INTERNATIONAL JOURNAL OF ANTIMICROBIAL AGENTS	10,395	4.253	0.016630
27	npj Biofilms and Microbiomes	183	4.128	0.000690
28	HELICOBACTER	2,862	4.123	0.004320
29	FOOD MICROBIOLOGY	9,325	4.090	0.012400
30	JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY	53,067	4.054	0.059340
31	Frontiers in Microbiology	25,111	4.019	0.084950
32	Virulence	2,944	3.947	0.008450
33	Microbial Biotechnology	2,741	3.913	0.005610
34	SYSTEMATIC AND APPLIED MICROBIOLOGY	5,083	3.899	0.005450
35	MOLECULAR MICROBIOLOGY	35,698	3.816	0.036170
36	APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY	100,091	3.633	0.071890
37	MICROBIAL ECOLOGY	9,672	3.614	0.011930
38	mSphere	707	3.575	0.002720
39	Antimicrobial Resistance and Infection Control	820	3.568	0.003260
40	Frontiers in Cellular and Infection Microbiology	3,778	3.520	0.013740
41	FEMS MICROBIOLOGY ECOLOGY	13,859	3.495	0.017330
42	Advances in Microbial Physiology	1,009	3.455	0.000810
43	INTERNATIONAL JOURNAL OF FOOD MICROBIOLOGY	23,973	3.451	0.020280
44	INTERNATIONAL JOURNAL OF MEDICAL MICROBIOLOGY	3,914	3.298	0.007370
45	JOURNAL OF BACTERIOLOGY	64,701	3.219	0.038740
46	MEDICAL MICROBIOLOGY AND IMMUNOLOGY	1,880	3.202	0.003030

7. Druckexemplar der ausgewählten Publikation

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105904>

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Komplette Publikationsliste

Gellert M, Hardt S, Köder K, Renz N, Perka C, Trampuz A. Biofilm-active antibiotic treatment improved the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;17:105904.

doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105904

Impact factor: 4.253

10. Danksagung

An dieser Stelle ist es Zeit, sich bei den Personen zu bedanken, die mich während der gesamten Promotion unterstützt haben. Ohne euch wäre das alles nur schwer möglich gewesen!

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. med. Andrej Trampuz, für die Betreuung dieser Arbeit sowie die freundliche Hilfe und Unterstützung. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe und Motivation für mich. Sowohl die wissenschaftliche Betreuung als auch die Hilfsbereitschaft waren mir stets eine große Unterstützung.

Außerdem möchte ich mich sehr bei meinem Betreuer Dr. med. Sebastian Hardt bedanken. Du hast mich im Rahmen meiner Hausarbeit für das Thema begeistert und mich motiviert, eine Promotion auf diesem Gebiet anzufertigen. Danke für deine Ratschläge und deine Taten auf fachlicher Ebene und besonders auf menschlicher Ebene, wenn es mal wieder nicht weiter ging.

Insbesondere möchte ich mich aber von ganzem Herzen bei meinen Eltern Birgit und Ragnar bedanken, die mich wirklich immer liebevoll unterstützt haben und mich ermutigt haben, nicht aufzugeben. Das war stets ein großer Rückhalt für mich und ein wichtiger Teil zum Erfolg meines Studiums und nun auch zum erfolgreichen Abschluss meiner Promotion. Ein besonderer Dank gilt zudem meiner Mutter für das Korrekturlesen und für ihre kritischen Anmerkungen. Auch meiner Schwester Laura danke ich sehr für die liebevolle Hilfe.

Ohne meine Freundin Steffi wäre es schwierig gewesen diese Promotion zu schaffen. Du warst immer und vor allem in schwierigen Zeiten da und hast mich immer wieder aufgeheitert. Auch wenn du manchmal meine schlechte Laune ertragen musstest. Außerdem hast du mir sehr geholfen, sprachliche Verwirrungen zu beseitigen und warst immer sofort da, wenn ich dich brauchte. Ich danke dir von ganzem Herzen für die uneingeschränkte Unterstützung, deine Liebe und Motivation.