

**Aus dem Lehrstuhl
für Unfallchirurgie
Prof. Dr. Dr. V. Alt
Der Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg**

**Anwendbarkeit und Aussagekraft der *PJI-TNM-*
Klassifikation nach *Alt et al.* im klinischen Alltag**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Alina Oyen**

2025

**Aus dem Lehrstuhl
für Unfallchirurgie
Prof. Dr. Dr. V. Alt
Der Fakultät für Medizin
Der Universität Regensburg**

**Anwendbarkeit und Aussagekraft der *PJI-TNM-*
Klassifikation nach *Alt et al.* im klinischen Alltag**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Alina Oyen**

2025

Dekan: Prof. Dr. med. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Rupp

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Florian Hitzenbichler

Tag der mündlichen Prüfung: 03.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	3
Aktuelle Entwicklungen in der Endoprothetik	3
Häufigkeit und Folgen der PJI	4
Diagnostik und Diagnosekriterien einer PJI	4
Das Erregerspektrum bei PJI	7
Die Pathogenese und Bedeutung des Biofilms	8
Das klinische Erscheinungsbild einer PJI	9
Die Behandlung einer PJI – Verschiedene Therapieformen und Optionen	10
<i>Das „DAIR“- debridement, antibiotics and implant retention</i>	10
<i>Der „Einzeitige Wechsel“</i>	11
<i>Der „Zweizeitige Wechsel“</i>	11
<i>Weitere Therapieoptionen</i>	13
Klassifikationssysteme – Einteilungsmöglichkeiten der PJI	14
<i>Die onkologische TNM-Klassifikation</i>	16
<i>Das PJI-TNM-Klassifikationssystem</i>	16
Zielsetzung der Arbeit	20
Material und Methoden	21
Datenerfassung	21
Der KATZ-ADL und Parker Mobility Score	23
<i>Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (KATZ-ADL)</i>	23
<i>Parker Mobility Score (PMS)</i>	23
Nachbeobachtungszeitraum	25
Klinische Outcome-Parameter	25
Datenauswertung und Statistik	25
Ergebnisse	28
Patienteneinschluss und Demographische Daten	28
.....	28
Variable: „r - Reinfektion“	31
Variable: „T – Tissue and implant conditions“	33
Variable: „N – Non-human cells“	35
Variable: „M – Morbidity“	37
<i>Übersicht der Komorbiditäten der PJI-Patienten anhand des Charlson-Comorbidity-Index (CCI)</i>	
.....	40
Erregerspektrum	41

Therapieformen und Behandlungsstrategie	43
<i>Primäre Therapie</i>	43
<i>Therapie bei Infektionsrezidiv</i>	43
<i>Anschlussbehandlung und Erhebung des „Katz-ADL“ und „Parker Mobility“-Scores</i>	44
Outcome-Parameter: Infektionsrezidivrate	46
Outcome-Parameter: Mortalität	50
Outcome-Parameter: Intensivaufenthalt und Krankenhausaufenthaltsdauer	54
Diskussion	57
Diskussion des Studienaufbaus	57
<i>Demografische Daten</i>	57
<i>Keimspektrum</i>	57
<i>Therapieformen</i>	58
<i>Mortalität und Infektionsrezidive</i>	59
Zusammenhänge der <i>PJI-TNM-Klassifikation</i> und der Outcome-Parameter	61
<i>Zusammenhänge von “Tissue and implant” mit den Outcome-Parametern</i>	61
<i>Zusammenhänge von “Non-human cells” mit den Outcome-Parametern</i>	62
<i>Zusammenhänge von “Morbidity” mit den Outcome-Parametern</i>	63
Weiter Korrelationen der Outcome-Parameter	65
Anwendbarkeit und Vergleich mit anderen Klassifikationssystemen	66
Limitationen und Ausblick	74
Zusammenfassung	76
Abstract	78
Anhang	80
Abkürzungen	80
Tabellen	82
Abbildungen	83
Anmerkung	84
Literaturverzeichnis	85
Danksagung	94
Eidesstattliche Erklärung	95

EINLEITUNG

Aktuelle Entwicklungen in der Endoprothetik

Der Gelenkersatz durch Hüftgelenk- und Kniegelenk-Totalendoprothesen (Hüft-TEP/Knie-TEP) gehört in der Medizin zu den erfolgreichsten operativen Eingriffen und zeichnet sich durch eine geringe Morbidität und geringe Mortalität aus (1). Der künstliche Gelenkersatz hilft Schmerzen zu lindern, verbessert die Gelenkfunktion und die Lebensqualität der Patienten (2). Laut dem deutschen Endoprothesenregister (EPRD) wurden im Jahr 2023 insgesamt 187.640 Erstimplantationen von Hüft-TEP und 155.859 Erstimplantationen von Knie-TEP durchgeführt (3). Die Hüft-TEP ist damit deutschlandweit die fünft-häufigste Operation, die 2023 durchgeführt wurde (4). Die Anzahl durchgeführter Knie- und Hüft-TEP-Operationen steigt jährlich an. Bis 2040 wird die absolute Zahl jährlich durchgeführter Hüft-TEP-Operationen um 23 %, die der Knie-TEP-Operationen um 45 % ansteigen. Prognostiziert wird besonders der Einsatz von Knie-TEP-Operationen bei jüngeren Patienten und eine Zunahme von Hüft-TEP-Operationen bei älteren Patienten. Nicht nur in Deutschland sondern weltweit ist dieser Trend zu beobachten und ist unter anderem auf demografische Entwicklungen zurückzuführen (1,5,6).

Deutschlandweit waren im Jahr 2023 insgesamt 18.933 Folgeoperationen nach Hüft-TEP-Operationen und 15.931 nach Knie-TEP-Operationen notwendig. Spezifische Komplikationen und damit die Indikation für die Revisionsoperationen sind Instabilität, aseptische Lockerung, Verschleiß und Abnutzungserscheinungen, Frakturen oder Infektionen. Während sich im Laufe der Jahre die Anzahl von Revisionseingriffen wegen Lockerungen oder Abnutzungserscheinungen der Prothese rückläufig zeigt, steigt die Zahl der Revisionseingriffe aufgrund periprotektischer Gelenkinfektionen (Periprosthetic joint infection, PJI) an. Eine PJI beschreibt eine Infektion, die das Implantat und das umgebende Gewebe betrifft (1). Sie ist in bis zu 15-25 % die Ursache für eine Gelenkrevision (7). In US-amerikanischen Studien ist die PJI beispielsweise bei Hüft-TEP die dritthäufigste, bei Knie-TEP die häufigste Ursache für eine Revision (8). Ähnliche Entwicklungen lassen sich in den Daten des EPRD erkennen. So wird über die letzten Jahre eine deutliche Zunahme von Revisionsoperationen aufgrund einer Infektion bei Hüft-TEP verzeichnet (2014: 10,0 % vs. 2023 18,0 %) und auch der Anteil der Infektionsbedingten Revisionen bei Knie-TEP ist steigt (2014: 13,9 % vs. 2023: 15,0 %). Nach der Prothesenlockerung (Knie-TEP: 21,6 %; Hüft-TEP: 22,1 %) stellt die PJI damit im Jahr 2023 die zweithäufigste Indikation für eine Revisionsoperation dar (Knie-TEP 15,0 %; Hüft-TEP: 18,0 %) (3,9).

Häufigkeit und Folgen der PJI

Im Anschluss an einen primären Gelenkersatz kommt es in 0,5-2,6 % der Fälle zu einer PJI (7,10–12), wobei die Angaben verschiedener Studien stark variieren. Etwa 58-65 % der PJI entstehen dabei innerhalb eines Jahres nach dem primären Gelenkersatz (13,14). Insbesondere in den ersten drei Monaten nach der Indexoperation ist das Risiko für eine infektbedingte Revisionsoperation am höchsten (15). Nach einer Revisionsoperation ist das Risiko für die Entstehung einer PJI deutlich erhöht. Einige Studien gehen von etwa 4-6 % der Revisionen aus (10,11), andere sogar von einem Infektionsrisiko von bis zu 40 % (16). Aufgrund der Zunahme der primären Gelenkersatz-Operationen und patientenbezogener Risikofaktoren ist mit einer weiteren Zunahme an PJI zu rechnen (12).

Generell sind Revisionsoperationen mit einer höheren Mortalität, höheren Komplikationsraten und deutlich höheren Kosten verbunden als der primäre Gelenkersatz (6,17). Eine PJI führt zudem zu einer hohen körperlichen und psychischen Belastung für die Patienten und zu starken Alltagseinschränkungen (18,19). Neben Schmerzen und Immobilität kommt es zu einem längeren Einsatz systemischer und lokaler Antibiotika und den damit einhergehenden Nebenwirkungen. Folgen sind auch ein hoher Verbrauch an medizinischen Ressourcen (20). Nicht zuletzt aufgrund der Vielzahl an Revisionsoperationen verlängert sich auch die Krankenhausaufenthaltsdauer erheblich (8,10,18).

Diagnostik und Diagnosekriterien einer PJI

Da einheitliche Kriterien zur Diagnose einer PJI lange Zeit fehlten, haben verschiedene Fachgesellschaften solche Kriterien in den vergangenen Jahren erarbeitet (10,21). Ein allgemeiner Standard kann sich allerdings bisher nicht durchsetzen. Dies erschwert den Vergleich verschiedener Studien zu PJI. Insbesondere low-grade Infektionen, also subklinische Infektionen durch weniger virulenten Keime, werden häufig übersehen und stattdessen wie aseptische Komplikationen behandelt. Im Jahr 2021 schlug die *European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)* deshalb neue Kriterien vor (Abb.: 1), die im Gegensatz zu früheren Vorschlägen eine PJI nicht binär in „infektiös“ und „nicht infektiös“ unterteilt, sondern ein dreistufiges Ampel-System verwendet. Es erfolgt die Unterscheidung zwischen „Infektion gesichert“, „Infektion wahrscheinlich“ und „Infektion unwahrscheinlich“. Die Diagnosekriterien haben zum Ziel, durch eine allgemeine, breite Verfügbarkeit der Testmöglichkeiten eine einfache Anwendbarkeit der Kriterien zu ermöglichen. Gleichzeitig soll eine Überdiagnostik durch Tests mit einer hohen Spezifität vermieden werden, während durch eine hohe Sensitivität der Tests die große Mehrheit der PJIs erkannt werden sollen. Hierfür

nutzen die *EBJIS-Kriterien* eine Kombination aus Laborparametern, Histologie, Mikrobiologie, Radiologie und Zytologie, welche im Folgenden besprochen werden (21).

Die Diagnosestellung einer PJI beginnt mit einer ausführlichen Anamnese und einer gründlichen körperlichen Untersuchung. Die klinische Präsentation einer PJI kann dabei vielfältig sein und wird maßgeblich von der Pathogenese und der mikrobiellen Ätiologie beeinflusst. Als diagnosesichernde klinische Befunde gelten dabei lediglich eine freiliegende Prothese oder ein mit dem Gelenk kommunizierender Fistelgang (21).

Unspezifische laborchemische Parameter für eine PJI umfassen das *C-reaktive Protein (CRP)*, die Anzahl weißer Blutkörperchen (*WBC*) und die *Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit (ESR)* (6,10,16,22). In den *EBJIS-Kriterien* wird lediglich der CRP-Wert genutzt. Dieser wird häufig für das septische Screening empfohlen. Außerdem weist er, sofern andere Ursachen einer Entzündung ausgeschlossen werden können, eine ausreichende Spezifität auf, um in der Mehrheit der Fälle mit einer PJI assoziiert zu werden (21).

Ein zentraler Bestandteil der Diagnostik ist die Untersuchung der Synovialflüssigkeit. Durch eine Langzeitbebrütung der Synovialflüssigkeit können ursächliche Erreger detektiert werden. Zudem erfolgen die Bestimmung der Zellzahl (Anzahl weißer Blutkörperchen, *WBC*) und die Zelldifferenzierung (Polymorphkernige Zellen *PMN*). Als gesichert gilt eine Infektion gemäß den *EBJIS-Kriterien* bei einer $WBC > 3.000/\mu l$ und einer $PMN > 80 \%$.

Als Biomarker aus der Synovialflüssigkeit nutzen die *EBJIS-Kriterien* das Alpha-Defensin (21), ein antimikrobielles Peptid, das von menschlichen Neutrophilen als Reaktion auf die Anwesenheit von Krankheitserregern sezerniert wird (23,24). Ein laborgestützter Alpha-defensin-Test weist eine hohe diagnostische Genauigkeit auf und kann nach vorheriger Antibiotikatherapie oder bei wenig virulenten Erregern hilfreich sein. Auch eine Kontamination beeinträchtigt den Wert nicht. Falsch-positive Werte können bei entzündlichen Krankheiten aufgrund der Vielzahl an Differentialdiagnosen auftreten (21).

Mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils $> 90 \%$ ist der mikrobiologische Erregernachweis der „Goldstandard“ der Diagnosemöglichkeiten (22). Die Sensitivität des bakteriellen Keimnachweises steigt dabei mit der Anzahl der entnommenen Gewebeproben (25). Mindestens drei bis sechs intraoperative Proben werden empfohlen, dabei gilt es eine Gewebekontamination durch die umliegende Haut zu vermeiden (10,25,26). Weitere Rückschlüsse auf eine mögliche PJI bietet die Anzahl neutrophiler Granulozyten in sogenannten „High-Power-Fields“, welche mikroskopisch in intraoperativen Gewebeproben oder präoperativer Biopsien untersucht werden können (21,22,25).

	Infection Unlikely (all findings negative)	Infection Likely (two positive findings) ^a	Infection Confirmed (any positive finding)
Clinical and blood workup			
Clinical features	Clear alternative reason for implant dysfunction (e.g. fracture, implant breakage, malposition, tumour)	1) Radiological signs of loosening within the first five years after implantation 2) Previous wound healing problems 3) History of recent fever or bacteraemia 4) Purulence around the prosthesis ^b	Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis
C-reactive protein		> 10 mg/l (1 mg/dl) ^c	
Synovial fluid cytological analysis ^d			
Leukocyte count ^e (cells/ μ l)	$\leq 1,500$	> 1,500	>3,000
PMN (%) ^e	$\leq 65\%$	> 65%	> 80%
Synovial fluid biomarkers			
Alpha-defensin ^e			Positive immunoassay or lateral-flow assay ^e
Microbiology ^f			
Aspiration fluid		Positive culture	
Intraoperative (fluid and tissue)	All cultures negative	Single positive culture ^g	$\geq$ two positive samples with the same microorganism
Sonication ^h (CFU/ml)	No growth	> 1 CFU/ml of any organism ^g	> 50 CFU/ml of any organism
Histology ^{c,i}			
High-power field (400x magnification)	Negative	Presence of $\geq$ five neutrophils in a single HPF	Presence of $\geq$ five neutrophils in $\geq$ five HPF
			Presence of visible microorganisms
Others			
Nuclear imaging	Negative three-phase isotope bone scan ^c	Positive WBC scintigraphy ^j	

Summary Key

a. Infection is only likely if there is a positive clinical feature or raised serum C-reactive protein (CRP), together with another positive test (synovial fluid, microbiology, histology or nuclear imaging).

b. Except in adverse local tissue reaction (ALTR) and crystal arthropathy cases.

c. Should be interpreted with caution when other possible causes of inflammation are present: gout or other crystal arthropathy, metallosis, active inflammatory joint disease (e.g. rheumatoid arthritis), periprosthetic fracture, or the early postoperative period.

d. These values are valid for hips and knee periprosthetic joint infection (PJI). Parameters are only valid when clear fluid is obtained and no lavage has been performed. Volume for the analysis should be > 250 μ L, ideally 1 ml, collected in an EDTA containing tube and analyzed in <1h, preferentially using automated techniques. For viscous samples, pre-treatment with hyaluronidase improves the accuracy of optical or automated techniques. In case of bloody samples, the adjusted synovial WBC = $\frac{\text{synovial WBC}}{\text{RBC}} \times \text{blood RBC}$ should be used.

e. Not valid in cases of ALTR, haematomas, or acute inflammatory arthritis or gout.

f. If antibiotic treatment has been given (not simple prophylaxis), the results of microbiological analysis may be compromised. In these cases, molecular techniques may have a place. Results of culture may be obtained from preoperative synovial aspiration, preoperative synovial biopsies or (preferred) from intraoperative tissue samples.

g. Interpretation of single positive culture (or < 50 UFC/ml in sonication fluid) must be cautious and taken together with other evidence. If a preoperative aspiration identified the same microorganism, they should be considered as two positive confirmatory samples. Uncommon contaminants or virulent organisms (e.g. *Staphylococcus aureus* or Gram negative rods) are more likely to represent infection than common contaminants (such as coagulase-negative staphylococci, micrococci, or *Cutibacterium acnes*).

h. If centrifugation is applied, then the suggested cut-off is 200 CFU/ml to confirm infection. If other variations to the protocol are used, the published cut-offs for each protocol must be applied.

i. Histological analysis may be from preoperative biopsy, intraoperative tissue samples with either paraffin, or frozen section preparation.

j. WBC scintigraphy is regarded as positive if the uptake is increased at the 20-hour scan, compared to the earlier scans (especially when combined with complementary bone marrow scan).

Abbildung 1 Diagnosekriterien gemäß der *European Bone and Joint Infection Society* 2021, welche als Diagnosestandard für diese Studie dienen (21).

Das Erregerspektrum bei PJI

Für die Wahl der am besten geeigneten antibiotischen Therapie ist die genaue Kenntnis über die mikrobiologische Ätiologie der PJI entscheidend. Insgesamt zeigt sich für die Infektion von Primärimplantaten ein ähnliches Erregerspektrum wie für Revisionsendoprothesen (27).

Der Großteil der PJIs wird Studien zufolge von *Staphylococcus aureus* und koagulasenegativen Staphylokokken (CNS) verursacht (50-60 %) (28–30). Die Gruppe der CNS umfasst eine Vielzahl von Bakterien, die man auf der natürlichen Hautflora des Menschen finden kann. Am häufigsten wird hier der Erreger *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen (29,31). Rund 10 % der PJIs werden durch Streptokokken und Enterokokken verursacht (28). Für eine PJI sind v.a. einige beta-hämolysierende Streptokokkenarten verantwortlich (31). Aerobe gramnegative Erreger wie z.B. *E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* oder *Enterobacteriaceae spp.* machen insgesamt weniger als 10 % aller PJIs aus (27,31). Weitere Erreger, die in Studien mit einer PJI in Verbindung gebracht werden konnten, sind u.a. *Mycobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Propionibacterium acnes* oder *Corynebacterium spp.* (31).

Gelingt kein Erregernachweis spricht man von einer kulturnegativen Infektion (32). Die Zahlen für kulturnegative Infektionen variieren je nach Studie erheblich, von nur 1 % (33) bis zu 34 % (29,31). Nur rund 15 % der kulturnegativen Infektionen treten innerhalb der ersten drei Monate nach Prothesenimplantation auf (31). Eine Studie weist drauf hin, dass eine kulturnegative PJI meist durch weniger virulente Organismen verursacht wird und auch die Keimlast deutlich geringer ausfällt. Die Folge sei eine weniger schwere systemische Entzündung, mit einem geringeren Anstieg von Entzündungsmarkern (34).

Zu Pilzinfektionen, in mindestens 80 % der Fälle durch Erreger der *Candida spp.*, kommt es in weniger als 1 % aller PJIs. Zu den Risikofaktoren für eine Pilzinfektion zählen wiederholte chirurgische Eingriffe an der betroffenen Stelle, eine bestehende Immunsuppression sowie eine vorausgegangene antibiotische Therapie (35,36). In 15-20 % der Fälle kommt es zu einer begleitenden bakteriellen Infektion (31,35).

Die Pathogenese und Bedeutung des Biofilms

Eine PJI entsteht durch die Adhäsion von Bakterien an der Oberfläche des Implantats (37). Entscheidend dabei ist die Fähigkeit von Bakterien, Biofilme zu bilden (10,29,38,39). Ein Biofilm beschreibt eine strukturierte Ansammlung von Bakterien, umhüllt von einer selbst produzierten Matrix (Exopolysaccharid-Matrix, EPS-Matrix), die an einer Oberfläche haftet (39,40). Auch Bestandteile des Wirts, z.B. Fibrin, Immunglobuline oder Thrombozyten, können in die Biofilmmatrix integriert sein (41). Sobald sich die adhärenierten Bakterien in einem stabilen Zustand befinden, beginnt ein Prozess der Zellvermehrung und -teilung und damit die Reifung des Biofilms. Es entsteht ein System von bakteriellen Mikrokolonien und Kanälen innerhalb der Matrix, das als Kreislaufsystem des Biofilms fungiert. Der so entstandene reife Biofilm ermöglicht den Austausch von Substraten und Nährstoffen, die Kommunikation der Zellen untereinander durch Autoinduktion (Quorum sensing) und den horizontalen Gentransfer, unter anderem von Genen für Antibiotikaresistenzen (42,43).

Anders als in ihrer planktonischen, also frei lebenden Form, sind Bakterien in einem Biofilm metabolisch weniger aktiv (44). Dadurch verringert sich die Antibiotikaempfindlichkeit der Bakterien in einem Biofilm, verglichen mit Bakterien in der planktonischen Form, um ein Vielfaches. Dies erschwert die Behandlung der PJI deutlich (10,29,38,45). Der genaue Mechanismus ist dabei noch nicht geklärt, vermutet wird ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren. So fängt die EPS-Matrix geladene Polysaccharide ab und begrenzt dadurch die Eindringtiefe von Antibiotika. Auch ein verstärkter horizontaler Gentransfer innerhalb des Biofilms mit der Weitergabe von Plasmiden, die Mutationen für Antibiotikaresistenzen enthalten, oder die reduzierte Verfügbarkeit von Sauerstoff und Nährstoffen mit der damit verbundenen, reduzierten Stoffwechselaktivität und Zellteilung tragen zu erhöhten Antibiotikaresistenzen von Biofilmen bei. Zudem schützt die Biofilmstruktur vor mechanischen Einflüssen wie Scherkräften und verhindert das Abspülen durch den Blutstrom. Der aggregierte Zustand bietet den Bakterien darüber hinaus einen effektiven Schutz vor der Immunabwehr des Wirts (45).

Schätzungsweise 65 % aller bakteriellen Infektionen beim Menschen stehen mit einer Biofilmbildung in Verbindung (43). Typische Biofilminfektionen natürlicher Oberflächen umfassen Endokarditis, Osteomyelitis, chronische Sinusitis oder chronische Otitis media. Fremdkörperbezogene Infektionen finden sich z.B. an Urinkathetern, Kontaktlinsen, prothetischen Herzklappen oder endotrachealen Tuben (41). Auch die im Gelenkersatz verwendeten Komponenten wie Titan, Edelstahl, Polymethylmethacrylat (PMMA-) Zement

oder verschiedene polymere Biomaterialien (Hydroxylapatit, Polyethylen, Keramik), sind für biofilmbildende Bakterien sehr anfällig (40,42).

Für eine wirksame Behandlung eines Biofilms bei PJI müssen Antibiotika die Fähigkeit besitzen, tief in den Biofilm einzudringen und eine gute Gewebepenetration aufweisen (46,47). Vor allem bei chronischen Infektionen, mit Beteiligung des umliegenden Knochens, ist auch eine gute Knochenpenetration wichtig (46,48). Bei oraler Verabreichung ist zudem eine hohe Bioverfügbarkeit entscheidend (49). Bei PJI mit Biofilmbildung durch grampositive Erreger, insbesondere Staphylokokken-Spezies, gilt Rifampicin aufgrund seiner guten Biofilmwirksamkeit als Mittel der Wahl (47). Bei gramnegativen Erregern wird aufgrund guter klinischer Erfolgsraten in der Regel Ciprofloxacin eingesetzt (49). Darüber hinaus stehen weitere biofilmwirksame Antibiotika zur Verfügung, deren Evidenzlage jedoch teilweise eingeschränkt ist, oder deren Wirksamkeit im Vergleich zu Rifampicin und Ciprofloxacin geringer ausfällt. Wichtig für beide Antibiotika ist der Einsatz in einer Kombinationstherapie mit anderen Antibiotika. Dadurch wird die Wirksamkeit erhöht und eine gute Erregerabdeckung in der empirischen Therapie erreicht. Zudem können die Medikamentendosis und die Toxizität dadurch reduziert und das Risiko einer Resistenzentwicklung gegen die Wirkstoffe minimiert werden (47,49).

Das klinische Erscheinungsbild einer PJI

PJI lassen sich in akute und chronische Infektionen unterteilen. Bei den akuten Infektionen unterscheidet man wiederum Frühinfektionen und spät hämatogene Infektionen. Frühinfektionen treten kurz nach einer Operation auf und äußern sich durch lokale (Schmerz, Erythembildung, Ödeme, Überwärmung, Schwellung, Gelenkerguss) und systemische Inflammationszeichen (Fieber). Auch Wundheilungsstörungen, eine persistierende Wundsekretion, Funktionseinschränkungen oder ein Implantatversagen sind typisch (22,37,50).

Das Risiko einer hämatogen gestreuten PJI besteht während der gesamten Liegedauer eines Implantats (7,10). Ihr geschätzter Anteil liegt bei 20-35 % der PJI (7). Häufige Primärfoci sind Atemwegsinfektionen, Harnwegsinfektionen, Haut- und Weichteilinfektionen oder Zahnbehandlungen (10).

Chronische Infektionen sind oft schwer von aseptischen Implantatversagen zu unterscheiden und können ohne klinische Symptome oder typische Entzündungszeichen verlaufen (10). Leitsymptome können lang anhaltende Schmerzen im Bereich des Implantats, eine Prothesenlockerung oder ein sekundäres Implantatversagen sein (22). Aufgrund des meist

klinisch und laborchemisch diskreten oder inapparenten Verlaufs, werden solche Infektionen auch als low-grade Infektionen bezeichnet (44).

Die Behandlung einer PJI – Verschiedene Therapieformen und Optionen

Wird die Diagnose einer PJI gestellt, stellt sich die Frage nach der am besten geeigneten Behandlungsstrategie. Mögliche Therapieoptionen sind im Folgenden aufgeführt. Einfluss auf die Therapieentscheidung haben dabei:

- die Symptombdauer bzw. die Reife des Biofilms
- die Stabilität des Implantats
- der Zustand des umgebenden Weichteilgewebes und die Knochenqualität
- Anzeichen für eine systemische Infektion oder ein septisches Krankheitsbild beim Patienten
- der ursächliche Erreger
- Komorbiditäten, Präferenzen und funktionelle Erwartungen des Patienten (6,51).

Das „DAIR“- debridement, antibiotics and implant retention

Früh-postoperative oder akut-hämatogene Infektionen können mit einem DAIR behandelt werden, sofern gute Weichteilverhältnisse und ein stabil sitzendes Implantat vorliegen (10,26,52). Zur Reduktion der Bakterienlast erfolgt zunächst ein gründliches, sorgfältiges Debridement mit Resektion des gesamten infizierten und nekrotischen Gewebes. Es folgt der Austausch sämtlicher mobiler, herausnehmbarer Prothesenkomponenten, um biofilmbeladene Teile und die Keimlast zu reduzieren (53). Anschließend wird zunächst mit einer empirischen Antibiotikabehandlung begonnen, die nach dem Erregernachweis anhand intraoperativ gewonnener Probekulturen auf eine kalkulierte Therapie deeskaliert wird (10).

Die Invasivität eines DAIR ist verglichen mit dem ein- oder zweizeitigen Wechsel deutlich geringer. Dadurch wird die postoperative Erholungsdauer der Patienten verkürzt. Scheitert die DAIR-Behandlung sind allerdings häufig multiple chirurgische Eingriffe notwendig. Folgen sind eine höhere Morbidität und höhere Kosten. Ein nachfolgender zweizeitiger Wechsel schlägt zudem häufig fehl (53).

Die in der Literatur angegebene Erfolgsrate beim DAIR schwankt stark zwischen 18 und 100 % (10) und ist bei Behandlung früh postoperativer Infektionen deutlich höher als bei hämatogenen Infektionen (93 % vs. 55 %). Eine frühe Intervention nach Symptombeginn verbessert dabei die Heilungschance erheblich (innerhalb 10 Tage: 87 %, später: 60 %) (11). Generell ist der Erfolg jedoch abhängig von der Infektionsdauer, der Art und der Dauer der Antibiotikatherapie,

von patientenspezifischen Faktoren, der Operationstechnik und auch von der Art des Erregers (10). So scheitert das DAIR gehäuft bei Staphylokokken-, insbesondere bei MRSA-Infektionen (53).

In den vergangenen Jahren verzeichnet die Anwendung der DAIR eine Zunahme. Seit 2014 berichtet das EPRD eine Zunahme der DAIR gegenüber Therapien mit Tausch der knochenverankerten Komponenten von 19,9% für Knie- und 22,4 % bei Hüft-PJI (2014: je 24,5 %; 2023: 44,4 % bzw. 46,9 %) (3).

Der „Einzeitige Wechsel“

Für Patienten ohne schwere Komorbiditäten, mit guten Knochen- und Weichteilverhältnissen, deren Infektion nicht durch „difficult-to-treat“-Erreger verursacht wird, stellt der einzeitige Wechsel eine geeignete Therapieoption dar (10,26,39,54). Unter „difficult-to-treat“-Erreger werden Erreger zusammengefasst, die eine Resistenz gegenüber biofilmaktiven Substanzen aufweisen (Rifampicin- oder Ciprofloxacinresistenz, Pilzinfektionen) (10).

Beim einzeitigen Wechsel erfolgt eine vollständige Entfernung der einliegenden Prothese, ein sorgfältiges Debridement des infizierten Gewebes und die Implantation einer neuen Prothese in einer Operation. Zur Fixierung der neuen Prothese wird häufig antibiotikabeladener Zement verwendet (31). Anschließend erfolgt eine in der Regel zwölfwöchige Antibiotikatherapie (10).

Die Erfolgsrate des einzeitigen Wechsels gilt als ähnlich hoch, wie die des zweizeitigen Wechsels (55,56). Da beim einzeitigen Wechsel ein prothesenfreies Intervall entfällt, geht dieser mit einer insgesamt kürzeren Therapiedauer einher. Daraus ergeben sich eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, eine schnellere Wiederherstellung der Gelenkfunktion (54,57) und geringere Kosten für das Gesundheitssystem (26,54). Bei bestimmten Kontraindikationen wird der einzeitige Wechsel allerdings nicht empfohlen, darunter fallen Patienten mit schlechten Knochen- und Weichteilverhältnissen, septische oder adipöse Patienten (26).

Der „Zweizeitige Wechsel“

Der zweizeitige Wechsel gilt als „Goldstandard“ in der Behandlung einer PJI (6,10,58). Er weist die höchste Erfolgsquote hinsichtlich der Infektionseradikation und der Wiederherstellung der Gelenkfunktion auf (51,59). Insbesondere für chronische und komplizierte PJI-Fälle stellt der zweizeitige Wechsel damit die Therapie der Wahl dar. Darunter fallen Infektionen mit beeinträchtigtem umgebendem Weichteil- und Knochengewebe oder einem bestehenden Fistelgang. Auch polymikrobielle Infektionen oder Infektionen mit Mykobakterien, Pilzen oder resistenten Erregern erfordern in der Regel einen zweizeitigen Wechsel (31,51,59).

Analog zum einzeitigen Wechsel werden zunächst sämtliche Komponenten der infizierten Prothese entfernt. Ein gründliches Debridement aller verbleibenden Infektionsherde folgt. Diese umfassen alle beim Indexverfahren verwendeten Komponenten, den verwendete Zement und das entzündete Gewebe in der Gelenkhöhle (6,60,61). Nach der Entnahme intraoperativer Gewebeproben wird zur lokalen Antibiotikatherapie ein mit Antibiotikum imprägnierter Zementspacer eingesetzt. Verwendet wird in der Regel eine Kombination aus Vancomycin und Gentamicin (6,62). Vancomycin wirkt gegen aerobe und anaerobe grampositive Organismen, insbesondere gegen nahezu alle Stämme von *Staphylococcus aureus* und koagulasenegative Staphylokokken, einschließlich der methicillinresistenten Staphylokokken (63). Die Kombination mit Gentamicin erweitert die antibakterielle Wirkung im gramnegativen Bereich, sodass ein breites antibakterielle Spektrum abgedeckt wird (64). Zudem haben beide Wirkstoffe einen geringen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften des Zements und sind thermisch stabil (6).

Für das prothesenfreie Intervall wird meist ein Zeitraum von zwei bis sechs Wochen gewählt, abhängig vom ursächlichen Erreger und dem Weichteilstatus. Neben der lokalen Antibiotikatherapie durch den Spacer erfolgt in diesem Zeitraum auch eine systemische Antibiotikagabe (10). Fehlen erneute Anzeichen einer Infektion und normalisieren sich die getesteten Entzündungsmarker (CRP, Leukozytenzahl), kann die Reimplantation erfolgen. Ist dies nicht der Fall, wird die erste Phase wiederholt und ein neuer antibiotikabeladener Spacer eingesetzt (6).

Die Erfolgsquote des zweizeitigen Wechsels wird mit über 80 % angegeben und wird unter Verwendung eines antibiotikahaltigen Spacers sogar auf bis zu 95 % geschätzt (6,60). Diese berichteten Erfolgsquoten des zweizeitigen Wechsels sind allerdings mit Vorsicht zu interpretieren. Viele Studien berücksichtigen beispielsweise nicht, dass bei etwa einem Fünftel der mit einem zweizeitigen Wechsel behandelten Patienten keine erneute Reimplantation nach dem prothesenfreien Intervall erfolgt, was mit dem Scheitern der Therapie gleichzusetzen ist. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und umfassen unter anderem das Versterben der Patienten, Komorbiditäten oder persistierende Infektionen. Gomez et al. weisen zudem darauf hin, dass bei den Patienten, die sich einer Reimplantation unterziehen, in etwas 20 % ein späteres Therapieversagen in Form eines persistierenden Infekts oder einer Reinfektion auftritt (65)

Weitere Therapieoptionen

Gelingt eine Infektionskontrolle nicht oder liegt bei PJI-Patienten eine eingeschränkte Operabilität vor, wird ein individualisiertes Therapiekonzept benötigt. Alternative Therapieoptionen umfassen eine vollständige Resektion der Prothese ohne Reimplantation, eine Gelenkversteifung, die Anlage eines dauerhaften Fistelgangs oder eine Amputation (58). Eine Entfernung des Gelenks (Resektionsarthroplastik), ohne Einbau einer neuen Gelenkendoprothese bietet sich an, wenn eine Reimplantation nicht möglich oder sinnvoll erscheint. Bei Hüft-PJI ist die Girdlestone-Situation eine gute Methode zur Schmerzreduktion, führt jedoch zu einer Gliedmaßenverkürzung und erfordert somit postoperative Gehhilfen. Aufgrund der damit verbundenen funktionellen Einschränkungen ist diese Option insbesondere bei jüngeren Patienten von nachrangiger Bedeutung. Bei älteren Patienten mit geringeren funktionellen Anforderungen lassen sich hingegen für den Patienten zufriedenstellende Ergebnisse erzielen (66).

Bei einer Knie-PJI kann der eingesetzte Antibiotika-Spacer belassen werden (51) oder alternativ eine künstliche Versteifung des Kniegelenks erfolgen. Die zur Versteifung verwendete Kniearthrodeese entspricht dem Konstrukt eines statischen Spacers (67,68).

Die iatrogene Anlage oder der Erhalt eines Fistelgangs bieten einen minimalinvasiven Therapieansatz und eignen sich insbesondere bei Patienten mit schweren Komorbiditäten. Es gelingt der Erhalt der Gliedmaße, wenngleich diese Strategie mit einer reduzierten Lebensqualität einhergeht, da der persistierende, eiterproduzierende Fistelgang regelmäßige Verbandwechsel und spezielle Hygienemaßnahmen erfordert. Zudem kann ein erneuter chirurgischer Eingriff, etwa bei spontanem Verschluss des Fistelgangs, notwendig werden (69). Die Ultima Ratio bei Therapieversagen einer PJI ist die Amputation im betroffenen Gelenk (51).

Eine alleinige antibiotische Suppressionstherapie ohne chirurgische Therapie wird nicht empfohlen, da sie eine unzureichende Wirksamkeit bei der Behandlung der PJI aufweist. Einsatz findet sie daher nur bei stark komorbiden Patienten oder bei Ablehnung weiterer chirurgischer Interventionen (51,59). Die Antibiotikaeinnahme erfolgt dann in der Regel über einen langen Zeitraum hinweg, teils sogar lebenslang (54).

Klassifikationssysteme – Einteilungsmöglichkeiten der PJI

Klassifikationssysteme sind nützlich, um die am besten geeignete Behandlungsstrategie zu wählen, und so das Ergebnis der chirurgischen Therapie zu verbessern. Häufig werden PJIs nur anhand des Zeitpunkts der klinischen Manifestation unterteilt (6,70,71). Gerade die Definition einer akuten Infektion birgt dabei Schwierigkeiten. Zum einen, da es bei akut hämatogenen Infektionen oft schwierig ist, den genauen Zeitpunkt des Symptombeginns zu bestimmen, zum anderen, da ein Konsens über den exakten Zeitraum einer akuten Infektion fehlt (70–72). Dies hängt damit zusammen, dass die Unterteilung in akute bzw. chronische Infektionen maßgeblich vom Reifegrad des Biofilms abhängt. Da die Biofilmreifung einem fortlaufenden Prozess unterliegt, lässt sich kein eindeutiger Zeitpunkt für den Übergang zu einem ausgereiften Biofilm und damit zu einer chronischen Infektion festlegen. In der klinischen Praxis werden Infektionen mit einer Dauer von mindestens drei Wochen bis drei Monaten als chronisch eingestuft (62). Klassifikationssysteme, die sich lediglich am des Zeitpunktes der klinischen Manifestation orientieren, weisen dadurch deutliche Unterschiede in der zeitliche Einordnung der Infektion auf. So definiert eine bekannte, vierstufige Klassifikation nach *Tsukayama et al.* „akut“ als Zeitraum von null bis vier Wochen (Abb.: 2) (73), während *Toms et al.* einen Zeitraum von sechs Wochen postoperativ verwenden (74), und die häufig verwendete, dreiteilige Klassifikation nach *Schafroth et al.* (früh postoperative, verspätete, und späte Infektion) sogar einen Zeitraum von bis zu drei Monaten für akute Infektionen angibt (26).

	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Timing	Positive intraoperative culture	Early postoperative infection	Acute hematogenous infection	Late (chronic) infection
Clinical presentation	More than 2 positive intraoperative cultures	Infection occurring within first month	Hematogenous seeding of site of previously well-functioning prosthesis	Chronic indolent clinical course; infection present for more than 30 days

PJI, periprosthetic joint infection.

Abbildung 2 PJI-Klassifikationssystem gemäß *Tsukayama et al.* (71,73).

Von der *Musculoskeletal Infection Society (MSIS)* wurde 2018 die Klassifikation nach *McPherson et al.* empfohlen. Es handelt sich um ein klinisches Staging-System, welches neben dem Infektionszeitpunkt auch systemische Grunderkrankungen und die lokale Wundsituation miteinbezieht (Abb.: 3) (75). Damit berücksichtigt dieses Klassifikationssystem bereits wichtige Einflussfaktoren auf die Behandlungsstrategie und das Therapieergebnis bei PJI. Allerdings werden weder die ursächlichen Erreger und deren Resistenzen noch der Implantatzustand miteinbezogen. Beide Faktoren haben einen großen Einfluss auf die

Therapieplanung und das Therapieergebnis und sind daher in einem Klassifikationssystem zu berücksichtigen (76).

Table 1. McPherson Staging system for prosthetic joint infection

Category	Grade	Description
Infection type	I	Early postoperative infection (less than 4 weeks postoperative)
	II	Hematogenous infection (less than 4 weeks duration)
	III	Late chronic infection (more than 4 weeks duration)
Systemic host grade (medical and immune status)	A	Uncompromised (no compromising factors)
	B	Compromised (one to two compromising factors)
	C	Significant compromise (more than two compromising factors) or one of the following: Absolute neutrophil count less than 1000 CD4 T cell count less than 100 Intravenous drug abuse Chronic active infection, other site Dysplasia or neoplasm of the immune system
Local extremity grade	1	Uncompromised (no compromising factors)
	2	Compromised (one to two compromising factors)
	3	Significant compromise (more than two compromising factors)

Table adapted from McPherson et al. [20]

Abbildung 3 Klassifikationssystem nach McPherson et al (75).

Ein Klassifikationssystem, das obengenannte Faktoren berücksichtigt und so die Komplexität einer PJI besser darstellt, ist die 2021 vorgestellte *JS-BACH-Klassifikation* (Abb.: 4). Sie entstand in Anlehnung an die *BACH-Klassifikation* zur Einstufung der Osteomyelitis langer Röhrenknochen. Die *JS-BACH-Klassifikation* berücksichtigt die Art der Prothese, erregerspezifische Merkmale, die Weichteilbeteiligung und den Gesundheitszustand des Patienten. Sie unterteilt die PJI in drei Kategorien („unkompliziert“, „komplex“ und „begrenzte Optionen“) (77).

	For PJI: Joint (prosthetic)	For Osteomyelitis: Bone involvement	Antimicrobial options	Coverage of ST	Host status
Uncomplicated	J1 Prosthetic joint infection with all of the following: • Primary type implant <i>in situ</i> • Minimal or no bone loss* • No evidence of loosening • No history of periprosthetic fracture	B1 Cavitary infection without joint involvement (including cortical, medullary and non-segmental cortico-medullary)	Ax Unknown / culture negative	C1 Direct closure possible – plastic surgery expertise not required	H1 Well-controlled disease or patient fit and well
			A1 All isolates sensitive to ≥80% of susceptibility tests and resistant to <3 susceptibility tests		
Complex	J2 Prosthetic joint infection with either: • associated periprosthetic fracture • Moderate bone loss** • Prosthetic loosening • Non-primary type implant <i>in situ</i>	B2 Segmental infection without joint involvement Or Any bone infection with associated joint involvement	A2 Any isolate either: • Sensitive to <80% of all susceptibility tests performed • Resistant to ≥4 susceptibility tests • Resistant to anti-biofilm antibiotics in the presence of an implant	C2 Direct closure not possible – plastic surgery expertise required	H2 Patient with poorly controlled co-morbidity or severe co-morbidity (evidence of end organ damage) Or Recurrent bone infection after previous debridement
Limited options	J3 Prosthetic joint infection with either: • Custom or tumour type implant <i>in situ</i> • Custom or total bone replacement required for reconstruction • Major bone loss***	B3 Whole bone involvement	A3 Any isolate sensitive to 0 or 1 susceptibility test		H3 Unfit for definitive surgery despite specialist intervention Or Patient declines surgery

Fig. 1. The JS-BACH classification of prosthetic joint infection and long bone osteomyelitis.

ST = soft tissues. *Anderson orthopaedic research institute (AORI) [37] stage 1 or 2A in the knee and Paprosky type 1 [38] in the hip; **AORI stage 2B in the knee and Paprosky type 2A, 2B or 2C in the hip; *** AORI stage 3 in the knee and Paprosky type 3A or 3B in the hip.

Abbildung 4 Die JS-BACH-Klassifikation für PJI (77).

Die onkologische TNM-Klassifikation

In der Medizin ist die onkologische *TNM-Klassifikation* zur Einteilung maligner Tumore eines der etabliertesten Klassifikationssysteme überhaupt. Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts entwickelte Pierre Denoix die Grundlage dieses Systems, welches mittlerweile acht Mal, zuletzt 2017, durch das *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* überarbeitet wurde (78). Die Klassifikation findet weltweit Anwendung zur Einteilung eines Großteils der bösartigen Tumoren. „*TNM*“ ist dabei ein Akronym für die Angabe des Primärtumors (*T*), den Lymphknotenstatus (*N*) und die Fernmetastasierung (*M*). Unterkategorien der einzelnen Kategorien geben dabei weitere Informationen zur Größe und/oder der Ausdehnung des lokalen Tumors (*T0* bis *T4*), zum Befallsmuster der regionalen Lymphknoten (*N0* bis *N3*) und zur Differenzierung der Fernmetastasen (*M0* bis *M3*). Das *TNM-Klassifikationssystem* dient der Therapieplanung und -steuerung und ermöglicht den Vergleich von Behandlungsergebnissen aus klinischer und wissenschaftlicher Sicht sowie Prognosen bezüglich des Überlebens.

Das PJI-TNM-Klassifikationssystem

Da all diese Aspekte auch für PJIs von großer Bedeutung sind, haben *Alt et al.*, in Anlehnung an das etablierte *TNM-Tumorklassifikationsschema*, die „*PJI-TNM-Klassifikation*“ entwickelt. Diese stellt das komplexe Krankheitsbild der PJI umfassend dar, gleichzeitig wird auf die

Umsetzbarkeit im Klinikalltag geachtet (76). Analog zur onkologischen Klassifikation werden die Buchstaben *TNM* verwendet. Sie stehen hier jedoch für die unten genannten Faktoren, welche für die Entwicklung, Einteilung und Therapieplanung der PJI von Bedeutung sind (Abb.: 5). Analog zur Tumorklassifikation wird dabei jedes *TNM*-Element mit Zahlen nach Schweregrad in aufsteigender Reihenfolge unterteilt und durch Buchstaben noch einmal spezifiziert (79).

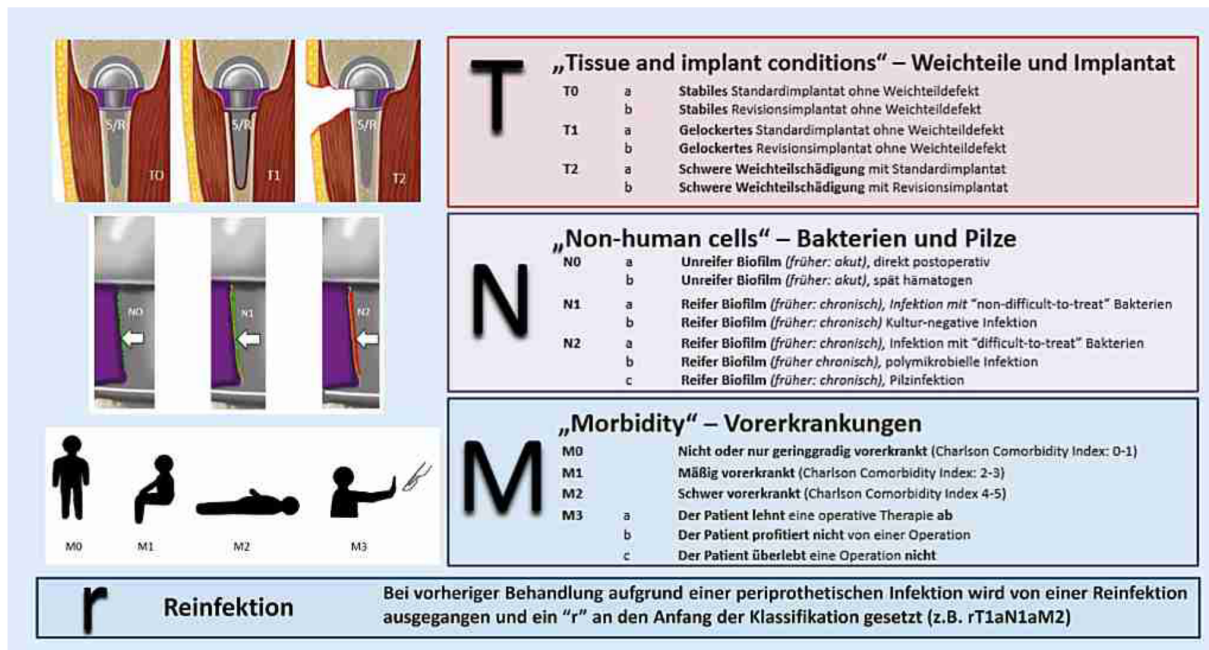


Abbildung 5 Übersicht über die *PJI-TNM-Klassifikation* nach Alt et al (79).

Vor Angabe der eigentlichen Klassifikation steht jeweils das Kürzel „*PJI-TNM*“ sowie das betroffene Gelenk und damit die Lokalisation der Infektion.

Das *T* steht für „*Tissue and implant*“ und beschreibt die Stabilität des Implantats, die Art der Prothese (Standard (*a*) vs. Revision (*b*)) und den Status des umgebenden Weichteilmantels. Eine stabile, nicht gelockerte Prothese, bei gesundem Weichteilmantel, wird mit *T0* beschrieben. Ist das Implantat gelockert, der Weichteilmantel aber intakt, wird mit *T1* codiert. Schwere Weichteildefekte, bei denen zum Beispiel kein primärer Wundverschluss möglich ist, werden mit *T2* angegeben.

Unter *N* (*Non-human cells*) erfolgt die Beschreibung des vorliegenden Erregers und die Abschätzung des Reifegrads des Biofilms. Unterschieden wird dabei zwischen Infektionen ohne reifen Biofilm, welche früher als akute Infektion bezeichnet wurden, (direkt postoperativ (*N0a*) oder spät hämatogen (*N0b*)) und PJIs mit einem etablierten Biofilm (*N1*). Diese werden wiederum unterteilt in *N1a*, bei Vorliegen eines Erregers ohne Resistenzen gegen Rifampicin oder Ciprofloxacin (nicht „difficult-to-treat“) und *N1b* für Infektionen ohne Erregernachweis,

sogenannte „kulturnegative“ Infektionen. *N2* bezeichnet chronische Infektionen mit „difficult-to-treat“-Erregern (*N2a*), eine polymikrobielle Infektion (*N2b*) oder eine Pilzinfektion (*N2c*) (69). Als Zeitraum für eine akute Infektion wird in dieser Arbeit ein Zeitraum von ≤ 3 Wochen nach der Operation, für eine spät hämatogene akute Infektion ein Symptomzeitraum von ≤ 3 Wochen verwendet. Eine chronische Infektion liegt demnach bei einer Symptombdauer von mehr als 3 Wochen vor (80).

Durch das *M (Morbidity)* werden Komorbiditäten des Patienten anhand des *Charlson-Komorbiditätsindex (CCI)* beschrieben (81). Es erfolgt dabei eine Unterteilung in nicht oder nur geringgradig vorerkrankt ($CCI = 0-1$, *M0*), mäßig vorerkrankt ($CCI = 2-3$, *M1*), und schwer vorerkrankt ($CCI \geq 4$, *M2*) (82). Zur Einteilung wird die ursprüngliche Version des *CCI* verwendet. Diese berücksichtigt in einem Punktesystem verschiedene Krankheitsbilder, darunter Herzinfarkt und -insuffizienz, Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder Nierenerkrankungen (Abb.: 6) (81). Die *PJI-TNM-Klassifikation* berücksichtigt auch, ob ein Patient eine Operation ablehnt (*M3a*), nicht von dieser profitieren würde (*M3b*), oder eine Operation nicht überleben würde (*M3c*) (82).

Handelt es sich bei der vorliegenden PJI um eine Reinfektion, wird der *PJI-TNM-Klassifikation* ein *r* vorangestellt. Es gilt Reinfektionen von erstmals aufgetretenen PJIs abzugrenzen, da diese mit einer deutlich erschwerten Therapie und einer schlechteren Prognose einhergehen (80).

Erkrankung	Bewertung
Herzinfarkt ^a	1
Herzinsuffizienz ^b	1
Periphere arterielle Verschlusskrankheit ^c	1
Zerebrovaskuläre Erkrankungen ^d	1
Demenz ^e	1
Chronische Lungenerkrankung ^f	1
Kollagenose ^g	1
Ulkuskrankheit ^h	1
Leichte Lebererkrankung ⁱ	1
Diabetes mellitus (ohne Endorganschäden) ^j	1
Hemiplegie	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung ^k	2
Diabetes mellitus (mit Endorganschäden) ^l	2
Tumorerkrankung ^m	2
Leukämie ⁿ	2
Lymphom ^o	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung ^p	3
Metastasierter solider Tumor	6
Aids	6

^aPatienten mit Zustand nach Myokardinfarkt

^bPatienten mit durch Anstrengung induzierter Dyspnoe, nächtlicher Dyspnoe, Angina pectoris, Z. n. koronarem Bypass

^cPatienten mit Claudicatio intermittens, nach peripherer Bypassversorgung, mit akutem arteriellem Verschluss oder Gangrän sowie nicht versorgtem abdominellem oder thorakalem Aortenaneurysma größer als 6 cm

^dPatienten mit transitorischer ischämischer Attacke oder Apoplex ohne oder nur mit geringfügigen Residuen

^ePatienten mit chronischem kognitivem Defizit

^fPatienten mit pulmonal bedingter Dyspnoe bei leichter oder mäßig schwerer Belastung ohne Therapie oder Patienten mit anfallsweiser Dyspnoe (Asthma)

^gPolymyalgia rheumatica, Lupus erythematoses, schwere rheumatoide Arthritis, Polymyositis

^hPatienten, die bereits einmal wegen Ulzera behandelt wurden

ⁱLeberzirrhose ohne portale Hypertonie

^jPatienten mit Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie

^kDialysepflichtigkeit oder Kreatinin >3 mg/dl

^lRetinopathie, Neuropathie oder Nephropathie

^mSämtliche solide Tumoren ohne Metastasennachweis innerhalb der letzten 5 Jahre

ⁿAkute und chronische Leukosen

^oHodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiples Myelom

^pLeberzirrhose mit portaler Hypertonie ohne stattgehabte Blutung und Patienten mit Varizenblutung in der Anamnese

Abbildung 6 Der *Charlson-Comorbidity Index (CCI)* mit den verschiedenen Krankheitskategorien. Eine Summe der Gesamtpunktzahl erlaubt eine Schlussfolgerung über die Schwere der Krankheit des Patienten. In der *PJI-TNM-Klassifikation* wird diese unter *M = Morbidity* angegeben (79,82,83).

Zielsetzung der Arbeit

Standardisierte Klassifikationssysteme spielen in der Medizin eine zentrale Rolle. Sie ermöglichen es, Krankheitsbilder einheitlich, systematisch und nachvollziehbar zu erfassen und lassen zudem häufig wichtige Rückschlüsse hinsichtlich der Art und Schwere einer Erkrankung, möglicher Therapieempfehlungen sowie des zu erwartenden klinischen Verlaufs zu. Damit stellen sie ein wertvolles Instrument im medizinischen Alltag dar.

Für das komplexe Krankheitsbild der PJI entwickelten verschiedene Arbeitsgruppen unterschiedliche Klassifikationssysteme. Bisher konnte sich jedoch keines dieser Systeme universell durchsetzen. Auch gelingt es vielen der vorgeschlagenen Klassifikationen nicht, die Heterogenität der PJI adäquat abzubilden.

Die von *Alt et al.* entwickelte *PJI-TNM-Klassifikation* bietet einen vielversprechenden Ansatz um das komplexe Bild differenziert und umfassend zu erfassen. Hierzu nutzt sie für jeden PJI-Fall einen individuellen Code der Informationen über die Implantatsituation, den verantwortlichen Erreger und patientenbezogene Faktoren liefert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Anwendbarkeit und Aussagekraft der *PJI-TNM-Klassifikation* im klinischen Umfeld zu untersuchen. Im Fokus stand dabei die Vorhersagekraft bezüglich des Mortalitätsrisikos sowie des Risikos einer erneuten Infektion nach bereits abgeschlossener, primärer PJI-Therapie (Im Folgenden: Infektionsrezidiv). Auch die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und eine lange Krankenhausaufenthaltsdauer wurden untersucht.

MATERIAL UND METHODEN

Datenerfassung

Es erfolgte eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten, welche in der unfallchirurgischen Fachabteilung des Uniklinikums Regensburg (UKR) zwischen August 2005 und September 2020 wegen einer PJI vorstellig wurden. Es konnten 351 Patienten mit einer PJI identifiziert werden, welche anschließend anhand der *EBJIS-Kriterien* (Abb.: 1) untersucht wurden (21). In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die die Bedingungen einer „bestätigten Infektion“ erfüllten. So entstand ein Patientenkollektiv von insgesamt 147 Patienten.

Die Datenerfassung erfolgte anhand der elektronischen Patientenakten im Klinikinformationsprogramm SAP (*SAP IS-H, Industrial Solutions Hardware, Walldorf, Deutschland*) des UKR. Zur retrospektiven Erfassung wurden Arztbriefe, Operationsberichte, mikrobiologische und laborchemische Befunde, Röntgenbilder und interdisziplinäre Konsile, u.a. der Infektiologie und des Sozialdienstes, herangezogen. Es erfolgte eine anonymisierte Erfassung von Patientendaten mit Alter, Geschlecht, stationärer Liegedauer auf der Allgemein- und Intensivstation sowie des betroffenen Gelenks. Hierbei wurden Infektionen des Hüft-, Knie- und Schultergelenks in die Studie aufgenommen. Die stationäre Liegedauer auf der Allgemein- und Intensivstation wurde als Gesamtdauer aus der Summe sämtlicher Klinikaufenthalte berechnet. Auch die Symptombdauer ließ sich in den meisten Fällen anhand der Patientenakten ermitteln und anhand dieser die Reife des Biofilms abschätzen. Es wurde unterteilt in eine akute Infektion (Symptombeginn ≤ 3 Wochen nach der Primäroperation), eine spät hämatogene akute Infektion (Symptom-zeitraum ≤ 3 Wochen), beide wurden als Infektion mit unreifem Biofilm klassifiziert, und in eine chronische Infektion (Symptombdauer > 3 Wochen) mit reifem Biofilm.

Anhand mikrobiologischer Befunde aus intraoperativ entnommenen Gewebeproben und gegebenenfalls gewonnenem Gelenkpunktat erfolgte die Identifizierung des ursächlichen Erregers und vorliegender Resistenzen. Die Erreger wurden in insgesamt neun Gruppen kategorisiert: Infektionen durch *Staphylococcus aureus*, Infektionen durch *Staphylococcus epidermidis*, Streptokokken-Infektionen, Enterokokken-Infektionen, Infektionen durch andere Staphylokokken, Pilzinfektionen, polymikrobielle Infektionen (Infektionen mit einem Nachweis von ≥ 2 Erregern), kulturnegative Infektionen und andere Erreger. Die Gruppe „andere Erreger“ umfasst Erreger, die keiner der zuvor genannten Gruppen zugeordnet werden konnten. Bei den polymikrobiellen Infektionen wurde die Kombination der ursächlichen

Erreger ermittelt und tabellarisch dargestellt. Bei allen Erregern wurde auf Resistenzen gegenüber den Antibiotika Rifampicin und Ciprofloxacin geachtet. Aus laborchemischen Befunden wurde außerdem der CRP-Wert zum Zeitpunkt der ersten Krankenhausaufnahme erfasst.

Anhand der Arztbriefe wurden die Komorbiditäten der Patienten erhoben und so der *CCI* ermittelt. Hierzu wurde eine Punktesumme bestimmt, wobei ein Herzinfarkt, eine Herzinsuffizienz, eine pAVK, eine zerebrovaskuläre Erkrankung, eine Demenzerkrankung, eine Kollagenose, eine Ulkuskrankheit, eine leichte Lebererkrankung und ein Diabetes mellitus ohne Endorganschaden mit einem Punkt bewertet wurden. Eine Hemiplegie, eine mäßige bis schwere Nierenerkrankung, ein Diabetes mellitus mit Endorganschaden, eine Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre, eine Leukämie und ein Lymphom wurden mit zwei Punkten, eine mäßige bis schwer Lebererkrankung mit drei Punkten und ein metastasierter solider Tumor sowie eine AIDS-Erkrankung wurden mit je 6 Punkten gewertet (81) (Abb.: 6). Neben diesen allgemeinen, deskriptiven Daten wurden aus OP-Berichten und Arztbriefen das durchgeführte Operationsverfahren, die Anzahl erforderlicher Revisionen und gegebenenfalls auch ein Therapieversagen eruiert. Bei der Therapieform wurden ein DAIR, ein einzeitiger und ein zweizeitiger Wechsel, die Schaffung einer Girdlestone-Situation bzw. einer Sineplastik (zusammengefasst unter Explantation), eine medikamentöse Suppressionstherapie (konservative Therapie), eine Arthrodesse und eine Amputation unterschieden.

Anhand der Arztbriefe und der Konsilbriefe des Sozialdienstes wurde das geplante Entlassziel erfasst. Unterteilt wurde hierbei in eine stationäre Rehabilitation, eine ambulante Physiotherapie, eine Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder auf eine andere Station, die Entlassung in die häusliche Umgebung, in eine Kurzzeitpflegeeinrichtung oder in ein Pflegeheim. Ein Versterben der Patienten sowie die Todesursache wurden ebenfalls dokumentiert. In diesem Fall wurde zudem unterteilt in die 1-Jahres-Mortalität, die 5-Jahres-Mortalität und ein Versterben nach mehr als fünf Jahren nach der Primäroperation, sowie ein unklarer Todeszeitpunkt. Bei der Todesursache wurde außerdem untersucht, ob diese in Zusammenhang mit einem Infektionsgeschehen steht.

Patienten, welche bereits **vor** der PJI-Therapie am UKR eine PJI hatten, wurden unter *r (Reinfektion)* zusammengefasst. Davon zu unterscheiden sind die Patienten, welche **nach** abgeschlossener PJI-Behandlung am UKR eine erneute PJI desselben Gelenks entwickelten. Diese wurden in „Infektionsrezidiv“ gruppiert.

Im Anschluss an die retrospektive Datenerhebung erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme zu den Patienten bzw. ihren Angehörigen. War diese erfolgreich, wurden der *Katz Index of Independence in Activities of Daily Live (KATZ-ADL)* (84) und der *Parker Mobility Score (PMS)* (85) erhoben.

Abschließend erfolgte für jeden Patienten anhand der erhobenen Daten eine Klassifikation des Krankheitsbildes gemäß der *PJI-TNM-Klassifikation* (82) nach Alt et al. (Abb.: 5).

Der KATZ-ADL und Parker Mobility Score

Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (KATZ-ADL)

Der *KATZ-ADL* (Abb.: 7) dient der Beurteilung der funktionellen Fähigkeiten des Patienten, Aktivitäten des täglichen Lebens selbstständig durchzuführen. Dabei werden sechs Aktivitäten (Waschen, Ernährung, Transfer, Mobilität, Anziehen, Kontinenz) je nach Möglichkeit der selbstständigen Ausführung und Notwendigkeit von Fremdhilfe mit einem Punkt bewertet. Die Bewertung des erhobenen Scores erfolgt auf einer Skala von null („vollständige Abhängigkeit/very dependent“) bis sechs („keine Hilfe benötigt/very independent“) (84). Angewendet auf das vorliegende Patientenkollektiv wird die Erhebung des Scores genutzt, um das funktionelle Outcome der PJI-Therapie anhand objektiver Daten, beurteilen zu können.

Parker Mobility Score (PMS)

Der *PMS* (Abb.: 8) wurde ursprünglich zur prognostischen Abschätzung von Mortalität und Mobilität nach Hüftfrakturen entwickelt. Basierend auf der Beurteilung der Mobilität werden zwischen null und neun Punkten vergeben. Null Punkte entsprechen dem geringsten, neun Punkte dem höchsten Mobilitätsgrad (85,86). In dieser Dissertation wird der *PMS* zur Beurteilung der Gehfähigkeit nach abgeschlossener PJI-Behandlung verwendet.

Katz Index of Independence in Activities of Daily Living		
Activities Points (1 or 0)	Independence (1 Point)	Dependence (0 Points)
	NO supervision, direction or personal assistance.	WITH supervision, direction, personal assistance or total care.
BATHING Points: _____	(1 POINT) Bathes self completely or needs help in bathing only a single part of the body such as the back, genital area or disabled extremity.	(0 POINTS) Need help with bathing more than one part of the body, getting in or out of the tub or shower. Requires total bathing
DRESSING Points: _____	(1 POINT) Get clothes from closets and drawers and puts on clothes and outer garments complete with fasteners. May have help tying shoes.	(0 POINTS) Needs help with dressing self or needs to be completely dressed.
TOILETING Points: _____	(1 POINT) Goes to toilet, gets on and off, arranges clothes, cleans genital area without help.	(0 POINTS) Needs help transferring to the toilet, cleaning self or uses bedpan or commode.
TRANSFERRING Points: _____	(1 POINT) Moves in and out of bed or chair unassisted. Mechanical transfer aids are acceptable	(0 POINTS) Needs help in moving from bed to chair or requires a complete transfer.
CONTINENCE Points: _____	(1 POINT) Exercises complete self control over urination and defecation.	(0 POINTS) Is partially or totally incontinent of bowel or bladder
FEEDING Points: _____	(1 POINT) Gets food from plate into mouth without help. Preparation of food may be done by another person.	(0 POINTS) Needs partial or total help with feeding or requires parenteral feeding.
TOTAL POINTS: _____ SCORING: 6 = High (<i>patient independent</i>) 0 = Low (<i>patient very dependent</i>)		

Abbildung 7 Der *KATZ-ADL* zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit bzw. Hilfsbedürftigkeit der Patienten im Alltag (84).

Parker Mobility Score		
Score 0 - 9		
Able to get about the house	○ No difficulty (3 points)	○ With an aid (2 points)
	○ With help from another person (1 point)	○ Not at all (0 points)
Able to get out of the house	○ No difficulty (3 points)	○ With an aid (2 points)
	○ With help from another person (1 point)	○ Not at all (0 points)
Able to go shopping	○ No difficulty (3 points)	○ With an aid (2 points)
	○ With help from another person (1 point)	○ Not at all (0 points)

Abbildung 8 Der *Parker Mobility Score* zur Beurteilung der Mobilität der Patienten (86).

Nachbeobachtungszeitraum

Als Nachbeobachtungszeitraum (Follow-up) wurde ein Zeitraum von mindestens sechs Monaten nach der ersten Operation aufgrund der PJI (Indexoperation) festgelegt. Erhoben wurde der Zeitraum zwischen der Indexoperation und dem letzten verfügbaren Arztbrief, oder, sofern möglich, durch die Erhebung des aktuellen Gesundheitsstatus des Patienten. Zu diesem Zweck erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme mit dem Patienten selbst oder seinen Angehörigen. In wenigen Ausnahmefällen betrug der Nachbeobachtungszeitpunkt weniger als sechs Monate nach der Primäroperation. Grund hierfür war das im Arztbrief dokumentierte Versterben der Patienten in einem Zeitraum von weniger als 6 Monaten nach der Indexoperation.

Klinische Outcome-Parameter

Im Fokus der Arbeit lagen vier verschiedene Outcome-Parameter: 1. Die Häufigkeit eines Infektionsrezidivs, also einer nachgewiesenen erneuten PJI, nach bereits abgeschlossener, primärer PJI-Therapie, 2. die Mortalität innerhalb des Patientenkollektivs, 3. die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung bei den Patienten mit einer nachgewiesenen PJI und 4. die notwendige Verweildauer im Krankenhaus, gemessen an der medianen Krankenhausaufenthaltsdauer des gesamten Patientenkollektivs. Während der intensivstationäre Aufenthalt und die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer rein retrospektiv anhand vorliegender Patientenakten und Arztbriefe erfasst wurden, wurden das Infektionsrezidiv und die Mortalität zusätzlich in der telefonischen Befragung der Patienten oder ihrer Angehörigen erhoben.

Datenauswertung und Statistik

Die initiale Datenerfassung erfolgte mittels Microsoft-Excel (*Microsoft Excel 365*). Alle Patientendaten und die oben genannten Parameter wurden anonymisiert und in einer Tabelle kategorisiert. Bei zeitabhängigen Variablen wurde als Startdatum jeweils das Datum der ersten Operation verwendet. So bezieht sich die Symptombdauer z.B. auf den Zeitraum zwischen Beginn der Beschwerden und der primären operativen Versorgung. Auch die 1- bzw. 5-Jahres-Mortalität bezieht sich auf den Therapiebeginn. Eine Ausnahme bildet der Zeitpunkt des Wiederauftretens einer Infektion (Infektionsrezidiv). Dieser bezieht sich auf den Zeitraum (in Monaten) zwischen der Indexoperation bei PJI und dem erneuten Auftreten einer infektionsbedingten Symptomatik.

Die Datenauswertung erfolgte anhand des Statistikprogramms SPSS (*IBM SPSS Statistics 28*), nach Übertragung der anonymisierten Excel-Daten in das System von SPSS. Das Signifikanzniveau für alle statistischen Tests lag bei $p \leq 0,05$.

Die Häufigkeiten kategorischer Variablen wurden als Zahlen und Prozentsätze angegeben. Kontinuierliche Variablen wurden mit Mittelwerten und Standardabweichungen ($M \pm SD$) angegeben, sofern diese normalverteilt waren. Die Normalverteilung wurde mit dem *Kolmogorov-Smirnov-Test* geprüft. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mit Medianen und Interquartilsbereichen (*IQR*) angegeben. Zusätzlich wurden jeweils der minimale (*Min.*) und der maximale (*Max.*) Wert der Variablen angegeben.

Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen den Variablen der *PJI-TNM-Klassifikation* und den kategorialen Ergebnisparametern wurde ein Chi-Quadrat-Test, falls nötig der exakte Test nach Fisher, verwendet. Für den Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde in einem zweiten Schritt ein paarweiser Chi-Quadrat-Test bzw. ein exakter Test nach Fisher durchgeführt. Zur Bewertung eines Zusammenhangs der Klassifizierung mit kontinuierlichen Ergebnisparametern wurde eine Spearman'sche Rangkorrelation durchgeführt. Im Fall eines statistisch signifikanten, bivariaten Zusammenhangs wurde die Effektgröße durch Bestimmung des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten ρ berechnet. Die Effektgröße wurde als klein (0,1), mittel (0,3) oder groß (0,5) nach Cohen (1992) definiert.

Für die Outcome-Parameter Infektionsrezidiv und Mortalität wurde das Risiko des Ereignisses in Abhängigkeit verschiedener Kovariaten anhand einer univariaten Cox Regression mit Ermittlung der Hazard-Ratio (HR) berechnet. Als zeitabhängige Variable diente dabei der Follow-up-Zeitraum. In der grafischen Darstellung der Cox Regression für *r*, *T*, *N* und *M* wurde der Nachbeobachtungszeitraum zur besseren Übersicht auf 24 Monate verkürzt. Eine Risikoanalyse für die Outcome-Parameter „prolongierte Krankenhausaufenthaltsdauer“ (> Median von 42 Tagen) und „Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung“ wurde mittels binär logistischer Regression, unter Berechnung des Odds-Ratio (OR), durchgeführt. In die Berechnungen der binär logistischen Regressionen und der Cox Regressionen gingen als Kovariaten, neben den Variablen der *PJI-TNM-Klassifikation*, auch das betroffene Gelenk, die ursächlichen Erreger und deren Antibiotikaresistenzen, die gewählte Therapieoption, die Höhe des CRP-Werts bei Krankenhausaufnahme, das Alter der Patienten und die Aufenthaltsdauer auf Normal- bzw. Intensivstation mit ein. Es wurde darauf verzichtet, jede Subgruppe der *PJI-TNM-Klassifikation* (a-c) in die Berechnung mit einzuschließen, da die Stichproben für die statistische Berechnung sonst zu klein geworden wären. Stattdessen erfolgte die Berechnung mit den Obergruppen der jeweiligen Kategorien

(*r/T/N/M0-3*). Auch für die Therapieform (Explantation, Amputation, Arthrodesse, konservative Therapie) und die Keimgruppen (andere Staphylokokken, Anaerobier, Pilzinfektion, Enterokokken) wurden noch einmal Untergruppen mit zu kleinen Stichproben ($n < 10$) zusammengefasst.

ERGEBNISSE

Patienteneinschluss und Demographische Daten

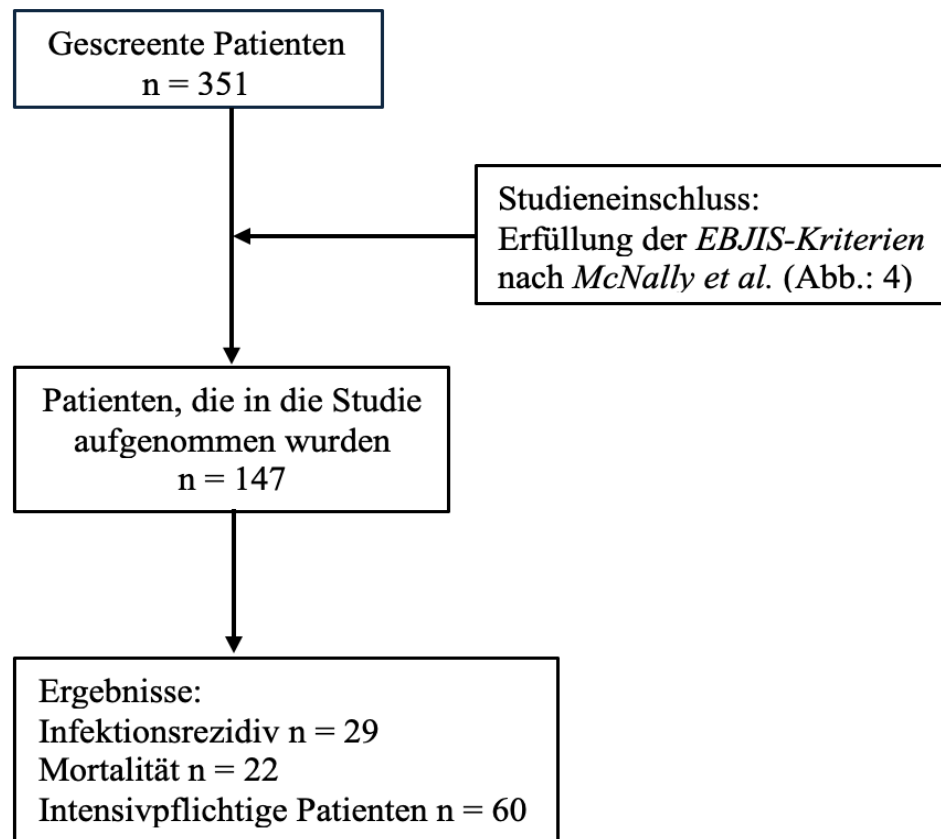


Abbildung 9 Auswahlschema und Outcome des Patientenkollektivs der Studie.

Von den ursprünglich 351 Patienten mit einer PJI erfüllten 147 Patienten (41,9 %) die *EBJIS-Kriterien* einer gesicherten PJI (Abb.: 9). Alle 147 Patienten konnten anhand der *PJI-TNM-Klassifikation* nach *Alt et al.* klassifiziert werden. Die demografischen Daten aller Studienpatienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 22 Monate (*IQR* 7,0-61,0 Monate, *Min.*: 3; *Max.*: 192). Eine sehr kurze Nachbeobachtungszeit von nur 3 Monaten lag bei Patienten vor, welche kurz nach der Infektion verstarben. Insgesamt betrug die Mortalität 15,0 % ($n = 22$). Bei Erstvorstellung im Krankenhaus waren die Patienten im Median 70,0 Jahre alt (*IQR* 63,0-77,0; *Min.*: 24; *Max.*: 89). Das Alter folgte keiner Normalverteilung.

Das am häufigsten von einer PJI betroffene Gelenk war in dieser Studie das Kniegelenk ($n = 74$; 50,3 %), gefolgt vom Hüftgelenk ($n = 64$; 43,5 %) und dem Schultergelenk ($n = 9$; 6,1 %). Eine akute Infektion lag bei 66 Patienten (44,9 %), eine chronische Infektion bei 68 Patienten (46,3 %) vor. Bei 13 Patienten (8,8 %) konnte die genaue Symptombdauer nicht

festgestellt werden. Diese Patienten wurden später einer gemäß Erregerspektrum und Anamnese wahrscheinlichen Kategorie zugeordnet. Die Aufenthaltsdauer im Krankenhaus betrug im Median 42,0 Tage (*IQR* 22,0-66,0; *Min.*: 0; *Max.*: 280), 60 Patienten (40,8 %) benötigten eine intensivmedizinische Behandlung, welche im Median 6,0 Tage (*IQR* 2,3-15,5; *Min.*: 1; *Max.*: 91) dauerte.

Nach der abgeschlossenen Therapie trat bei 29 Patienten (19,7 %) eine erneute PJI (Infektionsrezidiv) auf, weitere 7 Patienten (4,8 %) starben mit einer Infektion. Das Infektionsrezidiv trat dabei im Mittel 23,3 Monate (*IQR* 3,0-36,0; *Min.*: 1; *Max.*: 119) nach der abgeschlossenen Primärtherapie auf.

Tabelle 1 Übersicht demografischer Daten und Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs für n = 147.

	Gesamthäufigkeit (%)
Patientenkollektiv	147 (100 %)
Geschlecht	
männlich	83 (56,5 %)
weiblich	64 (43,5 %)
Alter bei KH (J) (<i>Median [IQR]</i>)	70,0 [63,0-77,0]; <i>Min.:</i> 24; <i>Max.:</i> 89
betroffenes Gelenk	
Schulter	9 (6,1 %)
Hüfte	64 (43,5 %)
Knie	74 (50,3 %)
Follow-up-Zeitraum (Mon.) (<i>Median [IQR]</i>)	22 [7,0-61,0]; <i>Min.:</i> 3; <i>Max.:</i> 192
Symptombdauer	
akut (≤ 3 W)	66 (44,9 %)
chronisch (> 3 W)	68 (46,3 %)
genaue Symptombdauer nicht feststellbar	13 (8,8 %)
Aufenthaltsdauer KH (d) (<i>Median [IQR]</i>)	42,0 [22,0-66,0]; <i>Min.:</i> 0; <i>Max.:</i> 280
Intensivpflichtigkeit	60 (40,8 %)
Aufenthaltsdauer ICU (d) (<i>Median [IQR]</i>)	6,0 [2,3-15,5]; <i>Min.:</i> 1; <i>Max.:</i> 92
CRP-Wert [mg/dl] bei KH-aufnahme (<i>M $\pm$ SD</i>)	108,8 $\pm$ 108,8; <i>Min.:</i> 0,7; <i>Max.:</i> 440,0
Mortalität	
verstorben gesamt	22 (15,0 %)
1-Jahres-Mortalität	7 (4,8 %)
5-Jahres-Mortalität	10 (6,8 %)
> 5 Jahre nach Primäroperation	3 (2,0 %)
Todeszeitpunkt unklar	2 (1,4 %)
Todesursache der Verstorbenen (n = 22)	
Zusammenhang mit Infektion	5 (22,7 %)
andere Ursache	17 (77,3 %)
Infektionsrezidiv	
gesichert kein Infektionsrezidiv	98 (66,7 %)
Infektionsrezidiv gesichert	29 (19,7 %)
mit Infektion verstorben	7 (4,8 %)
unbekannt	13 (8,8 %)
Zeitraum zwischen abgeschlossener Primärtherapie und Infektionsrezidiv für n = 29 Patienten (Mon.) (<i>Median [IQR]</i>)	23,3 [3,0-36,0]; <i>Min.:</i> 1; <i>Max.:</i> 119

J: Jahre; W: Wochen; d: Tage; Mon.: Monate; KH: Krankenhaus; ICU: Intensivstation; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; IQR: Interquartilsabstand; Min.: Minimum; Max.: Maximum. Der CRP-Wert wird für n = 146 angegeben, aufgrund eines unbekannten Werts.

Variable: „r - Reinfektion“

In der vorliegenden Studie wiesen 29 (19,7 %) der 147 Patienten anamnestisch eine Revisionsoperation aufgrund einer PJI desselben Gelenks auf (positiver *r-Status*). Unter diesen Patienten lagen bei 4 (2,7 %) Patienten bereits mehr als eine PJI-Episode vor (Tab.: 2; Abb.: 10). Die Verteilung der deskriptiven Daten und Patientencharakteristika differenziert nach *Reinfektion* und *keine Reinfektion* ist in Tabelle 3 dargestellt. Zwischen den untersuchten Patientencharakteristika und Parametern konnte kein signifikanter statistischer Zusammenhang zum Vorliegen einer Reinfektion festgestellt werden (Tab.: 3; Tab.: 4).

Tabelle 2 Anzahl der Patienten mit einer Reinfektion zum Zeitpunkt der PJI-Diagnose für n = 147 (100%) Patienten. In Klammern: anteilmäßige Verteilung der vorherigen Infektion bezogen auf alle mit *r* klassifizierten Patienten für n = 29 (100%).

<i>r</i> – Reinfektion	Anzahl absolut (%)
mit <i>r</i> klassifiziert	29 (19,7 %)
eine vorausgegangene PJI	25 (17,0 % bzw. 86,2 % aus n = 29)
≥ zwei vorherige PJIs	4 (2,7 % bzw. 13,8 % aus n = 29)

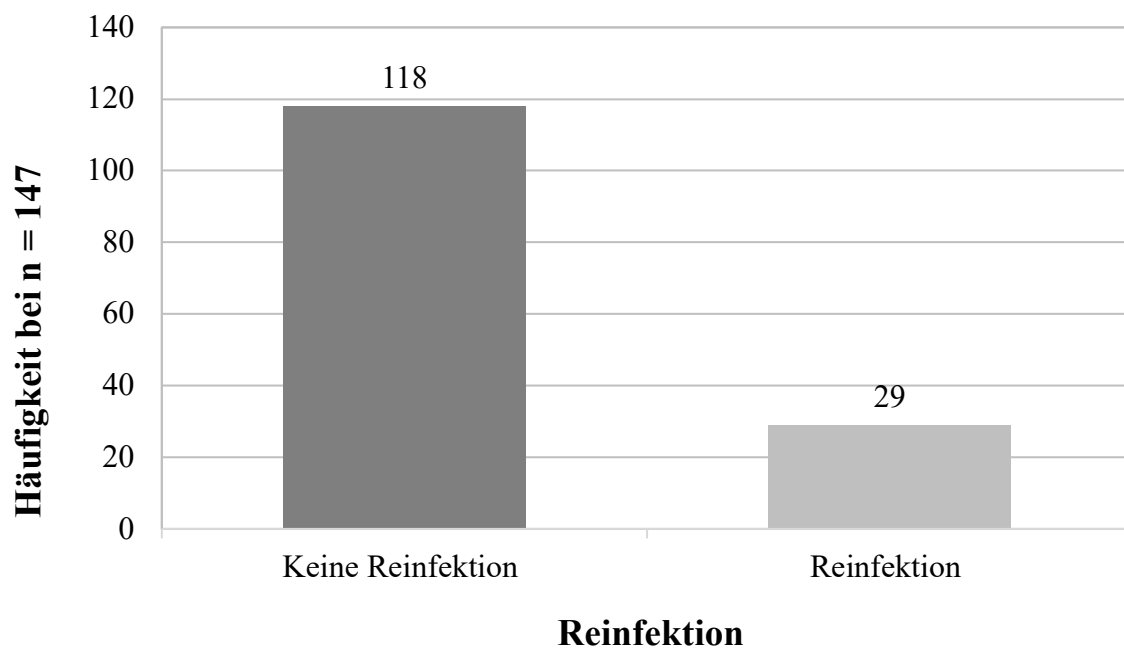


Abbildung 10 Unterteilung des Patientenkollektivs in Patienten ohne und Patienten mit vorausgegangener PJI (positiver *r-Status*).

Tabelle 3 Patientencharakteristika für n = 147 Patienten unterteilt nach *r* (Reinfektion).

	<i>keine Reinfektion</i>	<i>Reinfektion r</i>	<i>p</i> [*]	<i>ρ</i>
Patientenkollektiv	118 (80,3 %)	29 (19,7 %)		
Alter KH-aufnahme (J) (<i>M ± SD</i>)	69,4 ± 10,7,0; <i>Min.: 35; Max.: 89</i>	65,1 ± 11,8; <i>Min.: 24; Max.: 79</i>	0,051	-0,161
betroffenes Gelenk				
Schulter	6 (5,1 %)	3 (10,3 %)	0,381	
Hüfte	53 (44,9 %)	11 (37,9 %)	0,447	
Knie	59 (50,0 %)	15 (51,7 %)	0,868	
Symptombdauer				
akut (≤ 3W)	56 (47,5 %)	10 (34,5 %)	0,208	
chronisch (> 3W)	51 (43,2 %)	17 (58,6 %)	0,136	
unbekannt	11 (9,3 %)	2 (6,9 %)		

p: *p*-Wert; *ρ*: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; KH: Krankenhaus, J: Jahre; W: Wochen; *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung; *Min.*: Minimum; *Max.*: Maximum; *Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließend paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte *p*-Werte bedeuten eine Signifikanz (*p* < 0,05); ⁰ verglichen mit „keine Reinfektion“; ¹ verglichen mit Reinfektion.

Tabelle 4 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach *r* (Reinfektion).

	<i>keine Reinfektion</i>	<i>Reinfektion r</i>	<i>p</i> [*]	<i>ρ</i>
Aufenthaltsdauer KH (d) (<i>Median [IQR]</i>)	41,5 [26,0-70,5]; <i>Min.: 4; Max.: 280</i>	43,0 [21,8-60,0]; <i>Min.: 0; Max.: 166</i>	0,511	0,055
Intensivpflichtigkeit	49 (41,5 %)	11 (37,9 %)	0,724	
Aufenthaltsdauer ICU (d) (<i>Median [IQR]</i>)	7,0 [2,0-18,0]; <i>Min.: 1; Max.: 70</i>	4,0 [3,0-15,0]; <i>Min.: 1; Max.: 92</i>	0,632	- 0,040
CRP-Wert [mg/dl] bei KH- aufnahme (<i>M ± SD</i>)	116,9 ± 114,9; <i>Min.: 0,7; Max.: 440,0</i>	74,7 ± 69,8; <i>Min.: 1,6; Max.: 240,0</i>	0,089	-0,141
Mortalität	18 (15,3 %)	4 (13,8 %)	0,553	
Infektionsrezidiv	22 (18,6 %)	7 (24,1 %)	0,505	

p: *p*-Wert; *ρ*: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; d: Tage; KH: Krankenhaus ICU: Intensivstation; *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung; *Min.*: Minimum; *Max.*: Maximum; *IQR*: Interquartilsabstand. * Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließend paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte *p*-Werte bedeuten eine Signifikanz (*p* < 0,05); ⁰ verglichen mit „keine Reinfektion“; ¹ verglichen mit Reinfektion. Für die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation wurde anhand *n* = 60 Patienten (Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Tag Aufenthalt auf Intensivstation) gerechnet. Der CRP-Wert wird für *n* = 146 Patienten berechnet, aufgrund eines unbekannten Werts.

Variable: „T – Tissue and implant conditions“

Ein stabiles Implantat einer Standard- oder einer Revisionsprothese fand sich bei einem Großteil der Patienten (*T0a* 40,8 %; *T0b* 29,9 %), während Prothesenlockerungen (*T1a* 14,5 %; *T1b* 9,5 %) und ein relevanter präoperativer Weichteildefekt oder ein Fistelgang (*T2a* 4,1 %; *T2b* 1,4 %) insgesamt deutlich seltener vorlagen (Tab.: 5; Abb.: 11). Auch für *T* konnte mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Spearman'scher Rangkorrelation kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen demografischen Daten, Hospitalisierung oder Infektionsrezidiv mit dem Zustand des Implantats bei PJI-Diagnose festgestellt werden (Tab.: 6; Tab.: 7).

Tabelle 5 Zuordnung für *T* (*Tissue and implant conditions*) nach Stabilität des Gelenks und Zustand des umgebenden Weichteilgewebes für n = 147 Patienten.

<i>Tissue and implant conditions</i>	Anzahl absolut (%)
T0 – stabiles Implantat	104 (70,7 %)
T0a	60 (40,8 %)
T0b	44 (29,9 %)
T1 – gelockertes Implantat	35 (23,5 %)
T1a	21 (14,3 %)
T1b	14 (9,5 %)
T2 – schwerer Weichteilschaden	8 (5,4 %)
T2a	6 (4,1 %)
T2b	2 (1,4 %)

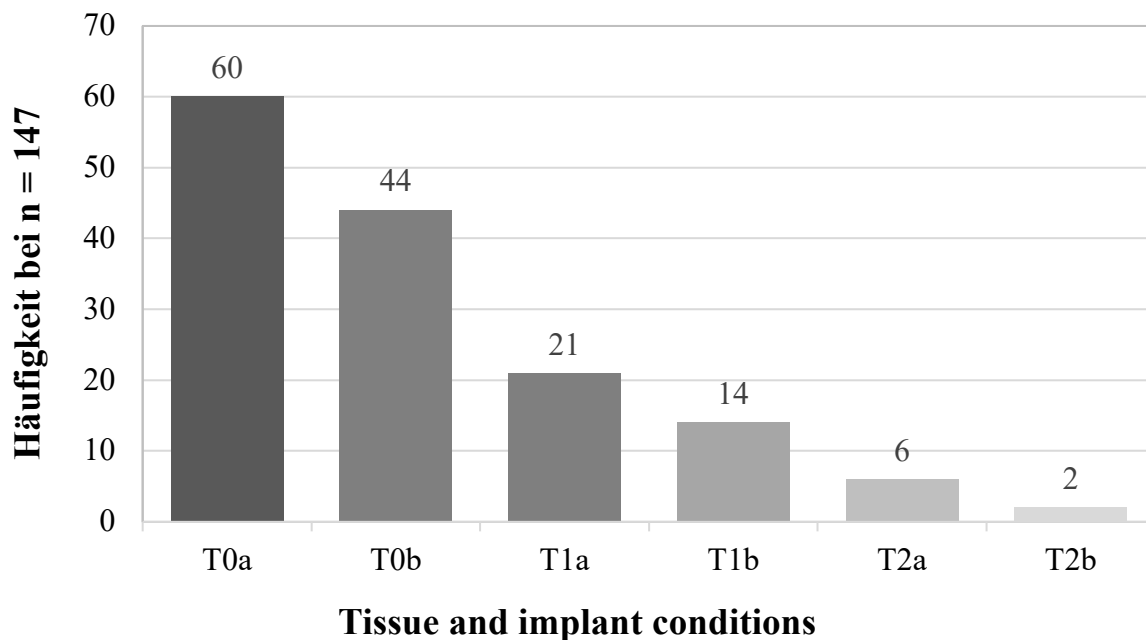


Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung für *T* (*Tissue and implant conditions*) nach Stabilität des Gelenks und Zustand des umgebenden Weichteilgewebes für n = 147 Patienten.

Tabelle 6 Patientencharakteristika für n = 147 Patienten unterteilt nach T (*Tissue and implant conditions*).

	T0	T1	T2	p*	ρ
Patientenkollektiv	104 (70,7 %)	35 (23,8 %)	8 (5,4 %)		
Alter KH-aufnahme (J)	65,2 ± 11,2;	70,3 ± 10,0;	66,1 ± 13,2;	0,792	0,022
(M ± SD)	Min.: 24;	Min.: 47;	Min.: 51;		
	Max.: 86	Max.: 89	Max.: 88		
Betroffenes Gelenk					
Schulter	8 (7,7 %)	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)	0,411	
Hüfte	42 (40,4 %)	17 (48,6 %)	5 (62,5 %)	0,133	
Knie	54 (51,9 %)	17 (48,6 %)	3 (37,5 %)	0,713	
Symptomdauer					
akut (≤ 3W)	50 (48,1 %)	11 (31,4 %)	5 (62,5 %)	0,136	
chronisch (> 3W)	44 (42,3 %)	22 (62,9 %)	2 (25,0 %)	0,053	
unbekannt	10 (9,6 %)	2 (5,7 %)	1 (1,25 %)		

p: p-Wert; ρ : Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; KH: Krankenhaus, J: Jahre; W: Wochen; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; * Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließend paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte p-Werte bedeuten eine Signifikanz ($p < 0,05$); ⁰ verglichen mit T0; ¹ verglichen mit T1; ² verglichen mit T2.

Tabelle 7 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach T (*Tissue and implant conditions*).

	T0	T1	T2	p*	ρ
Aufenthaltsdauer KH	42,0	38,0	73,0	0,728	0,029
(Median [IQR])	[20,3-69,0];	[28,0-60,0];	[30,8-128,5];		
	Min.: 0;	Min.: 7;	Min.: 20;		
	Max.: 211	Max.: 108	Max.: 280		
Intensivpflichtigkeit	43 (41,3 %)	22 (62,9 %)	4 (50,0 %)	0,447	
Aufenthaltsdauer ICU	7,0	4,0	18,0	0,686	-0,034
(Tage) (Median [IQR])	[0,0-26,5];	[1,5-20,5];	[1,0-40,3];		
	Min.: 1;	Min.: 1;	Min.: 1;		
	Max.: 92	Max.: 41	Max.: 42		
CRP-Wert [mg/dl] bei KH-	119,9 ± 118,1;	75,9 ± 80,0;	110,2 ± 59,2;	0,331	-0,081
aufnahme (M ± SD)	Min.: 2,0;	Min.: 0,7;	Min.: 32,2;		
	Max.: 440,0	Max.: 391,0	Max.: 203,0		
Mortalität	17 (16,3 %)	4 (11,4 %)	1 (12,5 %)	0,840	
Infektionsrezidiv	20 (19,2 %)	7 (20,0 %)	2 (25,0 %)	0,924	

p: p-Wert; ρ : Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; d: Tage; KH: Krankenhaus ICU: Intensivstation; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; IQR: Interquartilsabstand. *Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließend paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte p-Werte bedeuten eine Signifikanz ($p < 0,05$); ⁰ verglichen mit T0; ¹ verglichen mit T1; ² verglichen mit T2. Für die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation wurde anhand n = 60 Patienten (Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Tag Aufenthalt auf Intensivstation) gerechnet. Der CRP-Wert wird für n = 146 Patienten berechnet, aufgrund eines unbekannten Werts.

Variable: “N – Non-human cells”

Eine Infektion mit einem unreifen Biofilm (*N0*) lag bei insgesamt 67 Patienten (45,6 %) vor. Dabei handelte es sich bei 15,6 % (*n* = 23) um eine akute postoperative (*N0a*) und bei 29,9 % (*n* = 44) um eine hämatogen disseminierte Infektion (*N0b*). Eine *N1*-Situation fand sich in 51 Proben (34,7 %), wobei 45 Proben auf eine Infektion mit „non-difficult-to-treat“-Bakterien zurückzuführen waren (30,6 %; *N1a*) und sechs kulturenegative Proben vorlagen (4,1 %; *N1b*). Ein reifer Biofilm, der als „difficult-to-treat“ klassifiziert wurde (*N2*), lag in 29 Fällen vor (19,7 %). In sieben Fällen waren dafür Bakterien mit einer Resistenz gegen Ciprofloxacin und/oder Rifampicin („difficult-to-treat-bacteria“; *N2a*; 4,8 %) ursächlich. In 21 Fällen handelte es sich um eine Infektion mit ≥ 2 verschiedenen Erregern (polymikrobielle Infektion; *N2b*; 14,8 %) und in einem Fall konnte eine Pilzinfektion nachgewiesen werden (*N2c*; 0,7 %) (Tab.: 8; Abb.: 12).

Bei Betrachtung des CRP-Werts zeigten sich mit einer höheren Einstufung in der Kategorie *Non-human cells* sinkende CRP-Werte. Dabei handelt es sich um einen statistisch signifikanten, jedoch schwachen Zusammenhang nach Cohen ($\rho = -0,216$; $p = 0,009$) (Tab.: 9; Tab.: 10). Für die übrigen untersuchten Variablen ergaben sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge.

Tabelle 8 Unterteilung des Patientenkollektivs mit *n* = 147 Patienten anhand von *N* (*Non-human cells*).

<i>Non-human Cells</i>	Anzahl absolut (%)
N0 – kein Biofilm	67 (45,6 %)
N0a	23 (15,6%)
N0b	44 (29,9 %)
N1 - reifer Biofilm – non difficult to treat	51 (34,7 %)
N1a	45 (30,6 %)
N1b	6 (4,1 %)
N2 - reifer Biofilm – difficult to treat	29 (19,7 %)
N2a	7 (4,8 %)
N2b	21 (14,3 %)
N2c	1 (0,7 %)

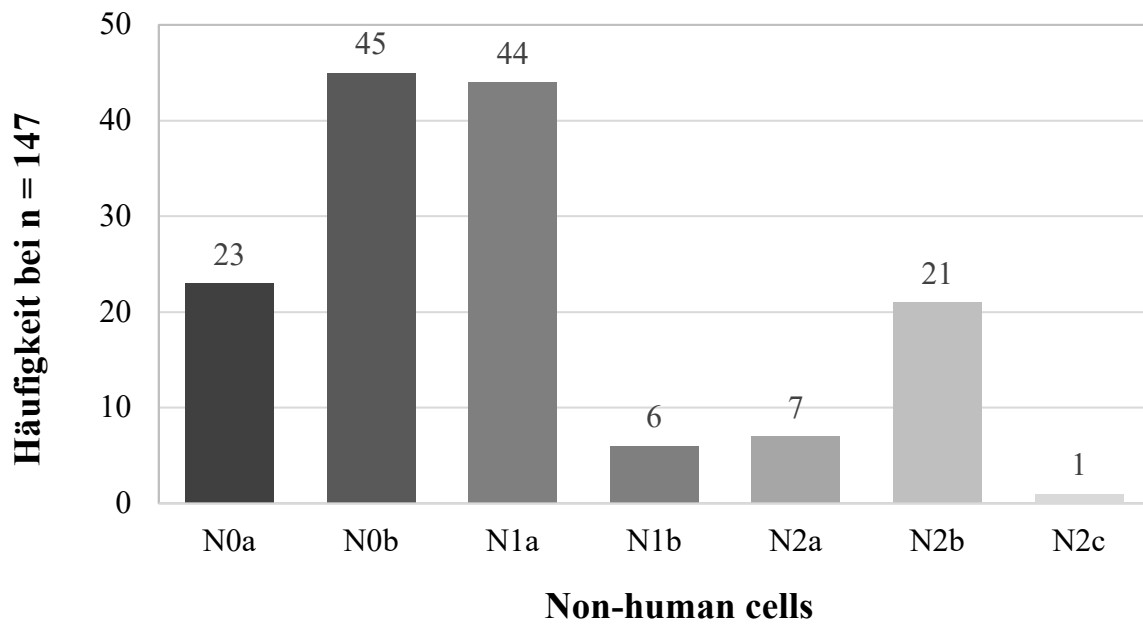


Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der n = 147 Patienten, unterteilt nach Unterkategorien für N (*Non-human cells*).

Tabelle 9 Patientencharakteristika unterteilt nach N (*Non-human cells*) für n = 147 Patienten.

	N0	N1	N2	p*	<i>ρ</i>
Patientenkollektiv	67, (45,6 %)	51 (34,7 %)	29 (19,7 %)		
Alter KH-aufnahme (J)	70,0	71,0	72,0	0,570	0,047
(Median [IQR])	[61,0-77,0];	[63,0-77,0];	[64,0-79,0];		
	Min.: 24;	Min.: 35;	Min.: 40;		
	Max.: 86	Max.: 89	Max.: 88		
betroffenes Gelenk					
Schulter	4 (6,0 %)	3 (5,9 %)	2 (6,9 %)	0,981	
Hüfte	29 (43,3 %)	22 (43,1 %)	14 (48,3 %)	0,886	
Knie	35 (52,2 %)	26 (51,0 %)	13 (44,8 %)	0,796	

p: p-Wert, *ρ*: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearmann-Rho; KH: Krankenhaus, J: Jahre; W: Wochen; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; *Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließend paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearmann-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte p-Werte bedeuten eine Signifikanz ($p < 0,05$).

Tabelle 10 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach *N* (*Non-human cells*).

	<i>N0</i>	<i>N1</i>	<i>N2</i>	<i>p</i> *	<i>ρ</i>
Aufenthaltsdauer KH (d) (Median [IQR])	45,0 [25,0-65,0] Min.: 4; Max.: 166	38,0 [20,0-66,0]; Min.: 0; Max.: 280	38,0 [18,5-78,5]; Min.: 5; Max.: 211	0,881	-0,012
Intensivpflichtigkeit	27 (40,3 %)	20 (39,2 %)	13 (44,8 %)	0,880	
Aufenthaltsdauer ICU (d) (Median [IQR])	10 [4,0-27,0]; Min.: 1; Max.: 70	6,0 [2,0-12,5]; Min.: 1; Max.: 92	3,0 [2,0-19,0]; Min.: 1; Max.: 41	0,120	-0,203
CRP-Wert [mg/dl] bei KH- aufnahme (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	141,3 ± 124,0; Min.: 1,6; Max.: 419,0	80,15 ± 87,1; Min.: 2,9; Max.: 440,0	83,3 ± 84,5; Min.: 0,7; Max.: 438,0	0,009	-0,216
Mortalität	10 (14,9 %)	7 (13,7 %)	5 (17,2 %)	0,914	
Infektionsrezidiv	15 (22,3 %)	8 (15,7 %)	6 (20,7 %)	0,658	

p: *p*-Wert; *ρ*: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; *d*: Tage; KH: Krankenhaus ICU: Intensivstation; *M*: Mittelwert; *SD*: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; IQR: Interquartilsabstand. *Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließend paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte *p*-Werte bedeuten eine Signifikanz (*p* < 0,05); ° verglichen mit *N0*; ° verglichen mit *N1*; ° verglichen mit *N2*. Für die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation wurde anhand *n* = 60 Patienten (Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Tag Aufenthalt auf Intensivstation) gerechnet. Der CRP-Wert wird für *n* = 146 Patienten berechnet, aufgrund eines unbekannten Werts.

Variable: „M – Morbidity“

Mit 40,8 % (*n* = 60) hatten die meisten Patienten keine oder nur geringe Vorerkrankungen und wurden demnach unter *M0* eingestuft. 28,6 % (*n* = 42) galten als mäßig vorerkrankt (*M1*), 24,5 % (*n* = 36) als stark vorerkrankt (*M2*). Während sieben Patienten (6,2 %) weitere Operationen ablehnten (*M3a*) wurden zwei Personen nicht operiert, weil sie davon nicht profitiert hätten (*M3b*). Als *M3c* (Patient überlebt eine Operation nicht) wurde keiner der Studienpatienten eingestuft (Tab.: 11; Abb.: 13).

Tabelle 11 Häufigkeitsverteilung für *n* = 147 Patienten unterteilt nach *M* (*Morbidity*).

<i>Morbidity</i>	Anzahl absolut (%)
M0 (CCI 0-1)	60 (40,8 %)
M1 (CCI 2-3)	42 (28,6 %)
M2 (CCI ≥4)	36 (24,5 %)
M3	9 (6,2 %)
M3a	7 (4,8 %)
M3b	2 (1,4 %)
M3c	0

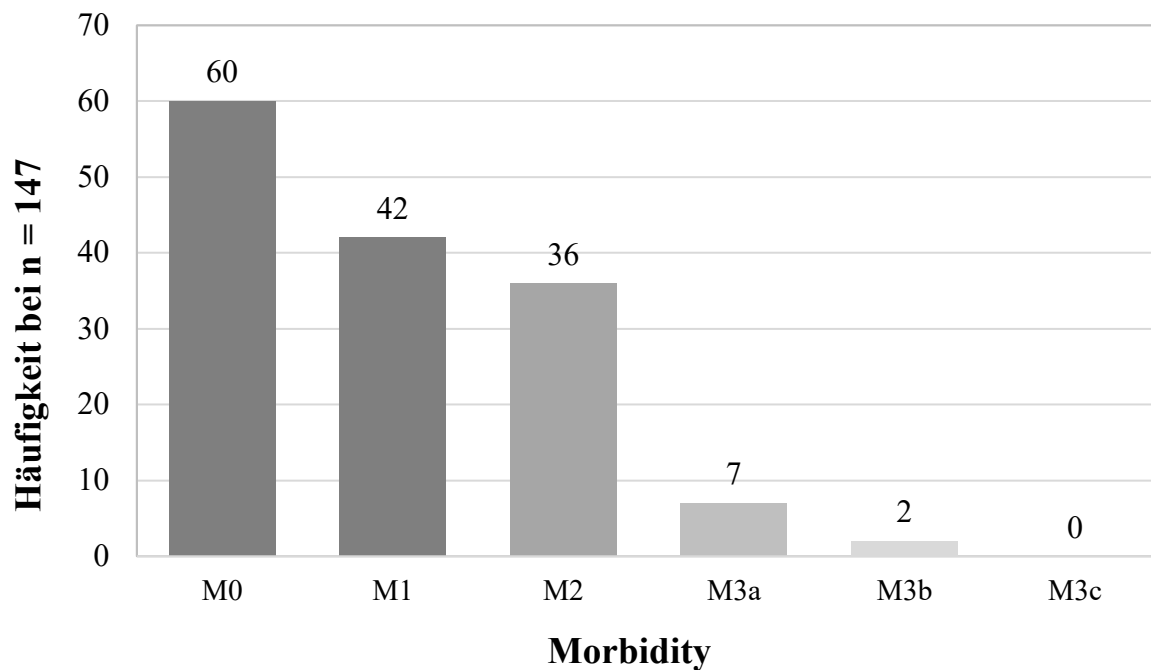


Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung der n = 147 Patienten für die Unterkategorien von *M* (*Morbidity*) anhand der Komorbiditäten mittels *CCI*.

Während zwischen der Schwere der Komorbiditäten und dem Alter, der Symptombdauer, der Mortalität oder dem CRP-Wert kein Zusammenhang ermittelt werden konnte (Tab.: 12; Tab.: 13), zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der intensivmedizinischen Behandlung und *M1*. Es wurden signifikant mehr Patienten mit mäßigen Vorerkrankungen als Patienten mit keinen/geringen Vorerkrankungen intensivpflichtig ($p = 0,036$). Patienten, die als *M3* eingestuft wurden, erhielten dagegen deutlich seltener eine intensivmedizinische Behandlung als Patienten mit mäßiger ($p = 0,035$) oder schwerer ($p = 0,024$) Vorerkrankungen. Mit der Dauer der intensivmedizinischen Behandlung hingegen zeigte sich kein Zusammenhang (Tab.: 13).

Tabelle 12 Patientencharakteristika unterteilt nach *M* (Morbidity) für n = 147 Patienten.

	<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>M3</i>	<i>p</i> *	<i>ρ</i>
Patientenkollektiv	60 (40,8 %)	42 (28,6 %)	36 (24,5 %)	9 (6,1 %)		
Alter KH-aufnahme (J)	67,4 ± 12,1;	68,9 ± 10,3;	70,1 ± 10,2;	68,2 ± 10,3;	0,514	0,054
(<i>M</i> ± <i>SD</i>)	<i>Min.</i> : 24;	<i>Min.</i> : 40;	<i>Min.</i> : 35;	<i>Min.</i> : 53;		
	<i>Max.</i> : 88	<i>Max.</i> : 86	<i>Max.</i> : 89	<i>Max.</i> : 84		
betroffenes Gelenk						
Schulter	3 (5,0 %)	3 (7,1 %)	3 (8,3 %)	0 (0,0 %)	0,811	
Hüfte	30 (50,0 %)	19 (45,2 %)	12 (33,3 %)	3 (33,3 %)	0,543	
Knie	27 (45,0 %)	20 (47,6 %)	21 (58,3 %)	6 (66,7 %)	0,460	
Symptombdauer						
akut (≤ 3 W)	24 (40,0 %)	19 (45,2 %)	17 (47,2 %)	6 (66,7 %)	0,508	
chronisch (> 3W)	27 (45,0 %)	20 (47,6 %)	18 (50,0 %)	3 (33,3 %)	0,840	
unbekannt	9 (15,0 %)	3 (7,1 %)	1 (2,8 %)	0 (0,0 %)		

p: *p*-Wert; *ρ*: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; KH: Krankenhaus, J: Jahre; W: Wochen; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; * Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließender paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte *p*-Werte bedeuten eine Signifikanz (*p* < 0,05); ⁰ verglichen mit M0; ¹ verglichen mit M1; ² verglichen mit M2; ³ verglichen mit M3.

Tabelle 13 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach *M* (Morbidity).

	<i>M0</i>	<i>M1</i>	<i>M2</i>	<i>M3</i>	<i>p</i> *	<i>ρ</i>
Aufenthaltsdauer KH (d) (<i>Median</i> [<i>IQR</i>])	29,0 [18,0-66,0] <i>Min.</i> : 5; <i>Max.</i> : 84	46,5 [28,8-66,3] <i>Min.</i> : 14; <i>Max.</i> : 211	55,0 [22,0-80,5]; <i>Min.</i> : 4; <i>Max.</i> : 113	20,0 [5,5-33,5]; <i>Min.</i> : 0; <i>Max.</i> : 154	0,852	0,015
Intensivpflichtigkeit	19 (31,7 %)	22 (36,7 %) ⁰	18 (30,0 %)	1 (1,7 %) ^{1,2}	0,028	
Aufenthaltsdauer ICU (d) (<i>Median</i> [<i>IQR</i>])	71,0 [1,0-7,0] <i>Min.</i> : 14; <i>Max.</i> : 280	6,0 [2,0-15,0]; <i>Min.</i> : 1; <i>Max.</i> : 35	11,0 [5,3-32,0]; <i>Min.</i> : 2; <i>Max.</i> : 70	n/a	0,090	0,140
CRP-Wert [mg/dl] bei KH-aufnahme (<i>M</i> ± <i>SD</i>)	91,0 ± 104,7 <i>Min.</i> : 0,7; <i>Max.</i> : 440,0	130,2 ± 100,9; <i>Min.</i> : 3,0; <i>Max.</i> : 391,0	110,7 ± 110,6; <i>Min.</i> : 1,6; <i>Max.</i> : 419,0	167,2 ± 149,1; <i>Min.</i> : 17,4; <i>Max.</i> : 402,0	0,164	0,116
Mortalität	5 (8,3 %)	7 (16,7 %)	8 (22,2 %)	2 (22,2 %)	0,251	
Infektionsrezidiv	10 (16,7 %)	7 (16,7 %)	11 (30,6 %)	1 (11,1 %)	0,310	

p: *p*-Wert; *ρ*: Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman-Rho; d: Tage; KH: Krankenhaus ICU: Intensivstation; M: Mittelwert; SD: Standardabweichung; Min.: Minimum; Max.: Maximum; IQR: Interquartilsabstand. * Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher für kategoriale Variablen, bei Signifikanz anschließender paarweiser Chi-Quadrat bzw. exakter Test nach Fisher; Rangkorrelation nach Spearman-Rho für metrische Variablen; fettgedruckte *p*-Werte bedeuten eine Signifikanz (*p* < 0,05); ⁰ verglichen mit M0; ¹ verglichen mit M1; ² verglichen mit M2; ³ verglichen mit M3. Für die Aufenthaltsdauer auf Intensivstation wurde anhand n = 60 Patienten (Anzahl der Patienten mit ≥ 1 Tag Aufenthalt auf Intensivstation) gerechnet. Der CRP-Wert wird für n = 146 Patienten berechnet, aufgrund eines unbekannten Werts.

Übersicht der Komorbiditäten der PJI-Patienten anhand des Charlson-Comorbidity-Index (CCI)

Die Unterteilung in nicht/geringgradig, mäßig und schwer vorerkrankt erfolgt bei der *PJI-TNM-Klassifikation* anhand des *CCI* (Abb.: 6), wobei Mehrfachprävalenzen verschiedener Krankheitsbilder bei den Patienten möglich waren. Der erhobene *CCI*-Score zeigt sich nicht normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Test $p < 0,01$), der damit berechnete Median liegt bei 2,0 (*IQR* 0-4,0) mit einem minimalen Score von 0 bei nahezu einem Drittel aller Patienten ($n = 43$; 29,3 %), und einem maximalen Score von elf Punkten. Von den 19 in das Scoring-System eingehenden Krankheiten waren Nierenerkrankungen und Diabetes mellitus, mit 48 (32,7 %) bzw. 39 (26,5 %) betroffenen Patienten, die am häufigsten vorkommenden Krankheiten im Patientenkollektiv, gefolgt von Patienten mit Lungenerkrankungen ($n = 24$; 16,3 %), Herzinsuffizienz ($n = 18$; 12,2 %), Herzinfarkt ($n = 17$; 11,6 %) und Tumorerkrankungen ($n = 16$; 10,6 %). Einen detaillierten Überblick schafft Tabelle 14.

Tabelle 14 Prävalenz der mittels *CCI* (*Charlson-Comorbidity-Index*) untersuchten Komorbiditäten für $n = 147$ Patienten. Mehrfachprävalenzen sind dabei möglich.

Verteilung der Komorbiditäten	Absolute Häufigkeiten (%)
Herzinfarkt	17 (11,6 %)
Herzinsuffizienz	18 (12,2 %)
pAVK	9 (6,1 %)
Cerebrovaskuläre Erkrankungen	12 (8,2 %)
Demenz	2 (1,4 %)
Lungenerkrankung	24 (16,3 %)
Kollagenose	15 (10,2 %)
Ulkuskrankheit	11 (7,5 %)
Leichte Lebererkrankung	4 (2,7 %)
Schwere Lebererkrankung	8 (5,4 %)
Diabetes mellitus	39 (26,5 %)
Hemiplegie	1 (0,7 %)
Nierenerkrankung	48 (32,7 %)
Diabetes mellitus mit Endorganschaden	1 (0,7 %)
Tumorerkrankung	16 (10,9 %)
Leukämie	2 (1,4 %)
Lymphom	1 (0,7 %)
Metastasierter Tumor	4 (2,7 %)
AIDS	0 (0,0 %)

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

Erregerspektrum

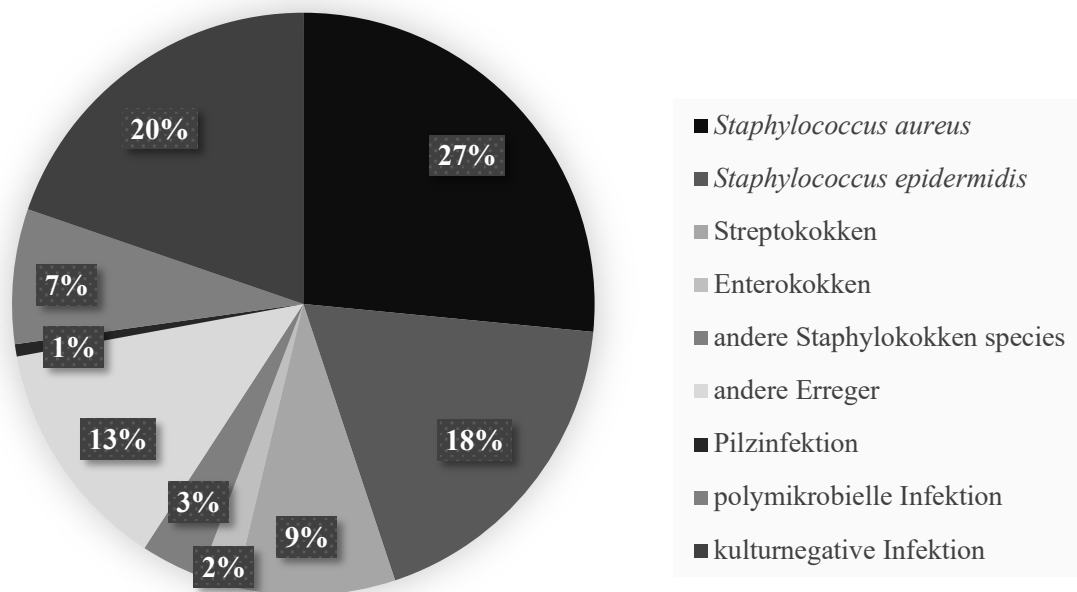


Abbildung 14 Graphische Darstellung der Erregerverteilung für n = 147 Patienten.

(Abb.: 13; Tab.: 15). Den größten Anteil machten dabei Infektionen mit *Staphylococcus aureus* aus (n = 39; 26,5 %), gefolgt von polymikrobiellen Infektionen (n = 29; 19,7 %) und Infektionen mit *Staphylococcus epidermidis* (n = 27; 18,4 %). Unter „andere Erreger“ wurden dabei Erreger bzw. Keimgruppen zusammengefasst, die sich keiner der übrigen Gruppen zuordnen ließen. Dazu gehörten u.a. anaerobe Bakterien wie *Clostridien species (spp.)*, *Actinomyces* oder *Bacteroides fragilis*, sowie grampositive Erreger wie *Propionibacterium acnes* und weitere. Für die polymikrobiellen Infektionen, die durch den Nachweis von mindestens zwei unterschiedlichen Erregern in verschiedenen Gewebeproben gekennzeichnet sind, zeigt Tabelle 16 die verschiedenen Erregerkombinationen. Es fällt auf, dass bei den meisten dieser Infektionen ebenfalls *Staphylococcus aureus* (41,4 %) und/oder *Staphylococcus epidermidis* (44,8 %) als einer der nachgewiesenen Erreger identifiziert werden konnte.

Während sich bei 133 Patienten mit PJI keinerlei Resistenzen gegenüber Rifampicin oder Ciprofloxacin zeigte, lag eine reine Ciprofloxacinresistenz in 3,0 % (n = 3) der Proben und eine Rifampicinresistenz in 5,4 % (n = 8) der Proben vor. Eine Resistenz gegen beide der genannten Antibiotika ergaben 2,0 % (n = 3) der Patientenproben.

Tabelle 15 Erregerverteilung in einem Patientenkollektiv von n = 147 Patienten

Erreger	Anteil an Infektionen für n = 147 Patienten (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	39 (26,5 %)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	27 (18,4 %)
Streptokokken	13 (8,8 %)
Enterokokken	3 (2,0 %)
andere Staphylokokken	5 (3,4 %)
Andere*	19 (12,9 %)
Pilzinfektion	1 (0,7 %)
kulturnegative Infektion	11 (7,5 %)
polymikrobielle Infektion	29 (19,7 %)

*Andere umfasst Keime, welche den übrigen Kategorien nicht zugeordnet werden konnten.

Tabelle 16 Erregerkombinationen für n = 29 polymikrobielle Infektionen. Eine polymikrobielle Infektion liegt vor, bei Nachweis von ≥ 2 Erreger in der PJI-Diagnostik. Die Auflistung erhebt Anspruch auf Vollständigkeit.

Keimnachweis
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus mycoides</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Clostridium perfringens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , Enterokokken (nicht näher bezeichnet)
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Morganella morganii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus alivarius</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus lugodensis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus warneri</i> , <i>Brevibacterium casei</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA), <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus saprophyticus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , Enterokokken (nicht näher bezeichnet)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus lugodensis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Cutibacterium acnes</i> , <i>Dermatobacter hominis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , VRE
<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecium</i>
<i>Escherichia coli</i> , 3 MRGN
<i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Morganella morganii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Staphylococcus capitis</i> , <i>Aliococcus otitis</i> , <i>Propionibacterium acnes</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Bacillus mycoides</i>
<i>Streptococcus cristatus</i> , <i>Streptococcus vestibularis</i>

MSSA: Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus*; MRSA: Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus*; 3 MRGN: multiresistente gramnegative Erreger gegen 3 von 4 großen Antibiotikaklassen (Aminopenicilline, Cephalosporine, Chinolone, Carbapeneme), eine genaue Keimangabe ist bei fehlenden Daten nicht möglich; VRE: Vancomycin-resistente Enterokokken.

Therapieformen und Behandlungsstrategie

Primäre Therapie

Mit Ausnahme von drei Fällen (2,0 %), wurde bei allen Patienten eine operative Sanierung der PJI angestrebt (Indexoperation). In diesen drei Fällen erfolgte eine konservative, rein antibiotische Suppressionstherapie. Operativ wurde am häufigsten ein zweizeitiger Wechsel durchgeführt (n = 59; 40,1 %), gefolgt von einem DAIR (n = 51; 34,7 %) und der Anlage einer Girdlestone-Situation bzw. einer Sineplastik (n = 21; 14,3 %; zusammengefasst unter Explantation). Seltener wurde sich für einen einzeitigen Wechsel (n = 4; 2,7 %) oder eine operative Versteifung mittels Arthrodese (n = 6; 4,1 %) entschieden. Eine Amputation musste in drei Fällen vorgenommen werden (2,0 %).

Tabelle 17 Verteilung der initialen Therapiestrategie bei n = 147 (100 %) Patienten.

Therapieform	Häufigkeit bei n = 147
DAIR	51 (34,7 %)
einzeitiger Wechsel	4 (2,7 %)
zweizeitiger Wechsel	59 (40,1 %)
Explantation	21 (14,3 %)
andere ¹	3 (2,0 %)
Amputation	3 (2,0 %)
Arthrodese	6 (4,1 %)

DAIR: Debridement, antibiotics and implant retention; ¹andere: konservative Therapie.

Therapie bei Infektionsrezidiv

In 36 Fällen (24,5 %) war nach einer operativen Behandlung eine erneute operative Intervention aufgrund eines Infektionsrezidivs notwendig. Ein sicherer Nachweis des Infektionsrezidivs erfolgte bei 19,7 %. Bei 4,8 % war ein sicherer Nachweis des Infektionsrezidivs nicht möglich, wurde aber dennoch als solches behandelt (Abb.: 15). Die häufigste Indexoperation war dabei ein DAIR (n = 17; 36,2 % aller DAIR), gefolgt vom zweizeitigen Wechsel (n = 13; 22,0 % aller zweizeitigen Wechsel). Bei einem einzeitigem Wechsel, bei zwei Patienten mit initialer Explantation der Prothese und bei drei Patienten, bei denen eine konservative Therapie erfolgte, war ebenfalls eine erneute Therapie notwendig. Bei Auftreten eines Infektionsrezidivs wurde zumeist eine operative Versteifung des Gelenks mittels Arthrodese am Kniegelenk (n = 20; 55,6 %) durchgeführt. In sieben Fällen (19,4 %) wurde die Prothese komplett entfernt (Resektionsarthroplastik/Sineplastik/Girdlestone-Situation), während eine Amputation einmal (2,8 %) und ein zweizeitiger Wechsel drei Mal (8,3 %) erfolgte. Die empfohlene, erneute chirurgische Therapie wurde von fünf Patienten abgelehnt (M3a; 13,8 %).

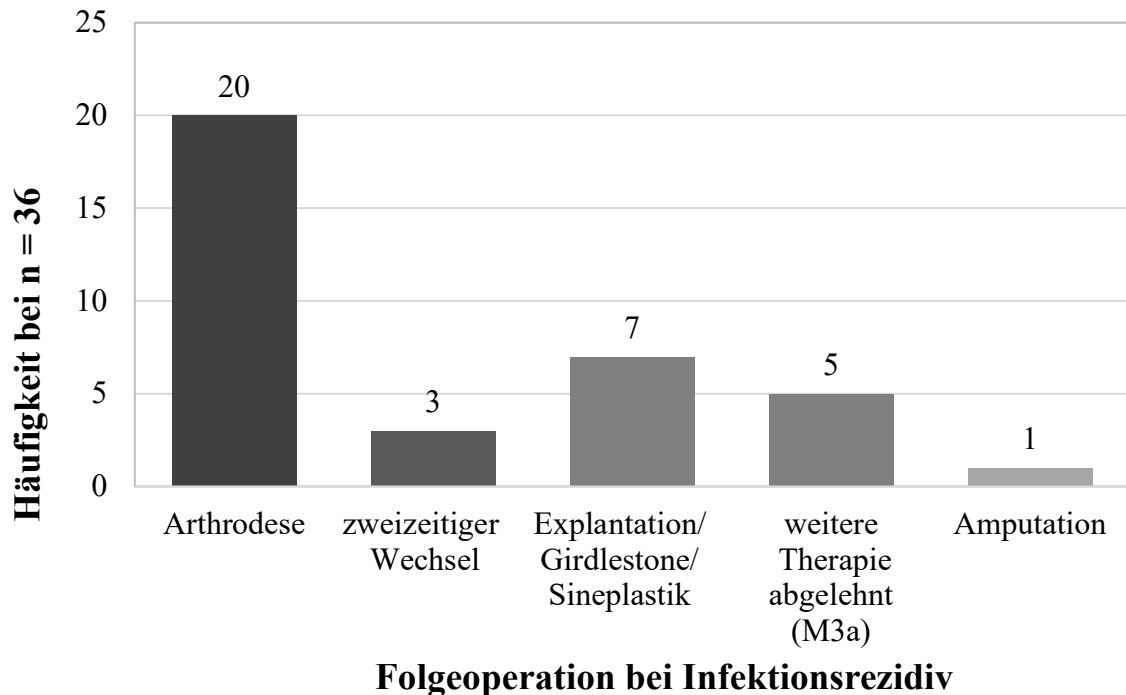


Abbildung 15 Wahl der Sekundärtherapie bei Auftreten eines Infektionsrezidivs (n = 36) nach Versagen der primären Therapie. Das Infektionsrezidiv wurde bei n = 29 Patienten gesichert diagnostiziert, bei den übrigen n = 7 Patienten konnte das Infektionsrezidiv nicht gesichert werden, wurde aber dennoch als solches behandelt.

Anschlussbehandlung und Erhebung des „Katz-ADL“ und „Parker Mobility“-Scores

Der Großteil der Patienten erhielt im Anschluss an die operative Behandlung eine stationäre Rehabilitation (n = 47; 32 %) oder eine ambulante Physiotherapie (n = 17; 11,6 %). Zur Weiterbehandlung wurden acht Patienten (5,4 %) auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus verlegt. Nach Hause oder in ein Pflegeheim wurden zwölf Patienten (8,2 %) entlassen. Zwei dieser Patienten lehnten eine ihnen empfohlene Rehabilitation ab. In zwei Fällen erfolgte eine Verlegung in eine Kurzzeitpflegeeinrichtung (1,4 %). Sechs der behandelten Patienten verstarben noch während der Behandlung im Krankenhaus. Die Angabe zum Entlassungsziel fehlte bei zwei Patienten (1,4 %).

Für die Erhebung des *KATZ-ADL* und des *PMS* konnten insgesamt 65 (44,2 %) Patienten oder deren Angehörige erreicht werden (Tab.: 18). Für diese Patienten lag der mediane Follow-up-Zeitraum bei 46 (*IQR* 23,5-88,0; *Min.*: 9; *Max.*: 192) Monaten.

Der *KATZ-ADL* bewertet die Selbstständigkeit der Patienten bei der Ausführung von Alltagsaktivitäten bzw. die Notwendigkeit von Fremdhilfe (Abb.: 7). Auf einer Skala von null („vollständige Abhängigkeit“) bis sechs („keine Hilfe benötigt“) erreichten die Patienten im Median einen Score von 6 (*IQR* 3,0-6,0). Der erhobene *KATZ-ADL-Score* korreliert signifikant mit der Morbidität *M* ($\rho = -0,251$; $p = 0,043$). Es handelt sich dabei um einen statistisch

schwachen bis mittelstarken Zusammenhang, demnach Patienten mit einem höheren *CCI*-Index (schwerer vorerkrankt) mehr Hilfe im Alltag benötigten (niedrigerer *KATZ-ADL* Wert).

Beim *PMS* (Abb.: 8), welcher die Mobilitätseinschränkungen der Patienten im Alltag bewertet, bedeutet der niedrigste Wert von null Punkten eine komplette Immobilität. Beim höchsten Score von neun Punkten liegen keine Mobilitätseinschränkungen vor. Auch hier liegt der Median bei 6,0 (*IQR* 3,0-6,0). Zwischen dem Erhalt der Mobilität und dem *M-Status* konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Zusammenhang berechnet werden ($\rho = -0,194$; $p = 0,018$).

Tabelle 18 Werte des *KATZ-ADL* (0 = „vollständige Abhängigkeit/very dependent“; 6 = „keine Hilfe benötigt/very independent“) und des *Parker Mobility Score* (0 = "komplette Immobilität"; 9 = "kompletter Mobilitätserhalt“) bei $n = 65$ Patienten, bei diesen konnten die Scores im Follow-up telefonisch erhoben werden.

<i>KATZ-ADL</i>	n = 65 (100 %)	<i>Parker Mobility Score</i>	n = 65 (100 %)
0 (vollständige Abhängigkeit)	2 (3,1 %)	0 (Immobilität)	4 (6,2 %)
1	4 (6,2 %)	1	0 (0,0 %)
2	7 (10,1 %)	2	4 (6,2 %)
3	5 (7,7 %)	3	5 (7,7 %)
4	10 (15,4 %)	4	5 (7,7 %)
5	0 (0,0 %)	5	8 (12,3 %)
6 (keine Hilfe benötigt)	37 (56,9 %)	6	13 (20,0 %)
		7	8 (12,3 %)
		8	0 (0,0 %)
		9 (kompletter Mobilitätserhalt)	18 (27,7 %)

Outcome-Parameter: Infektionsrezidivrate

Nach der abgeschlossenen Primärtherapie einer PJI trat im Nachbeobachtungszeitraum bei insgesamt 29 Patienten (19,7 %) ein Infektionsrezidiv auf. Eine mittels Cox Regression durchgeführte Risikoanalyse für das erneute Auftreten einer PJI ergab für Patienten mit schweren Vorerkrankungen ($M2$; $CCI \geq 4$) ein erhöhtes Risiko eines Infektionsrezidivs (HR 2,84; 95 %-CI 1,17-6,90; p 0,021). Auch Patienten mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt, welcher über dem Median von 42 Tagen lag, hatten ein erhöhtes Risiko ein Infektionsrezidiv zu entwickeln (HR 2,34; 95 %-CI 1,09-5,02; p 0,029) (Tab.: 19). Eine grafische Darstellung der Inzidenz des Infektionsrezidivs für die einzelnen Variablen der *PJI-TNM-Klassifikation* zeigen die Abbildungen 16-19. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurde dabei der Nachbeobachtungszeitraum auf 24 Monate gekürzt.

Tabelle 19 Einfluss der untersuchten Variablen auf das Auftreten eines Infektionsrezidivs nach bereits abgeschlossener Primärtherapie einer PJI.

Infektionsrezidiv					
	Gesamt	Ja	Nein	HR (95 %-CI)	p*
<i>PJI-rTNM</i>					
keine Reinfektion ^R	116 (79,0 %)	20 (13,6%)	96 (65,3 %)	-	-
r	29 (19,7 %)	7 (4,8 %)	22 (15,0 %)	1,08 (0,44-2,67)	0,865
Tissue and implant conditions					
T0 ^R	104 (70,7 %)	20 (13,6 %)	84 (57,1 %)	-	-
T1	35 (23,8 %)	7 (4,8 %)	28 (19,0 %)	1,34 (0,56-3,20)	0,517
T2	8 (5,4 %)	2 (1,4 %)	6 (4,1 %)	1,51 (0,35-6,60)	0,585
Non-human cells					
N0 ^R	67 (45,6%)	15 (10,2 %)	52 (35,4 %)	-	-
N1	51 (34,7 %)	8 (6,1 %)	43 (29,3 %)	0,52 (0,21-1,29)	0,157
N2	29 (19,7 %)	6 (4,1 %)	23 (15,6 %)	0,94 (0,37-2,44)	0,905
Morbidity					
M0 ^R	60 (40,8 %)	10 (6,8 %)	50 (34,0 %)	-	-
M1	42 (28,6 %)	7 (4,8 %)	35 (23,8 %)	2,15 (0,76-5,87)	0,137
M2	36 (24,5 %)	11 (7,5 %)	25 (17,0 %)	2,84 (1,17-6,90)	0,021
M3	9 (6,1 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)	1,93 (0,24-15,54)	0,536
Gelenk					
Knie ^R	74 (50,3 %)	17 (11,6 %)	57 (38,8 %)	-	-
Hüfte	64 (43,5 %)	10 (6,8 %)	54 (36,7 %)	0,68 (0,16-2,99)	0,613
Schulter	9 (6,1 %)	2 (1,4 %)	7 (4,8 %)	0,99 (0,45-2,19)	0,983
Symptomdauer					
akut ^R	71 (48,3 %)	15 (10,2 %)	56 (38,1 %)	-	-
chronisch	76 (51,7 %)	14 (9,5 %)	62 (42,2 %)	0,72 (0,34-1,53)	0,396

Alter						
≤ 70 Jahre ^R	75 (51,0 %)	18 (12,2 %)	58 (39,5 %)	-	-	
> 70 Jahre	72 (49,0 %)	11 (7,5 %)	60 (40,8 %)	0,54 (0,25-1,18)	0,124	
Aufenthaltsdauer KH						
≤ 42 Tage ^R	61 (41,5 %)	11 (7,5 %)	66 (44,9 %)	-	-	
> 42 Tage	86 (58,5 %)	18 (12,2 %)	52 (35,4 %)	2,34 (1,09-5,02)	0,029	
Aufenthaltsdauer ICU						
≤ 6 Tage ^R	28 (46,7 %)	4 (2,7 %)	24 (16,3 %)	-	-	
> 6 Tage	32 (53,3 %)	6 (4,1 %)	26 (17,7 %)	0,54 (0,13-2,17)	0,382	
CRP (mg/dl)						
≤ 108,8 ^R	89 (61,0 %)	20 (13,6 %)	69 (46,9 %)	-	-	
> 108,8	57 (39,0 %)	9 (6,1 %)	48 (32,7 %)	1,02 (0,45-2,31)	0,965	
Keimgruppe						
<i>Staph. aureus</i> ^R	39 (26,5 %)	13 (8,8 %)	26 (17,7 %)	-	-	
<i>Staph. epidermidis</i>	27 (18,5 %)	2 (1,4 %)	25 (17,0 %)	0,35 (0,08-1,60)	0,177	
Streptokokken	13 (8,8 %)	2 (1,4 %)	11 (7,5 %)	0,84 (1,83-3,87)	0,824	
kulturnegative Infektion	11 (7,5 %)	1 (0,7 %)	10 (6,8 %)	0,69 (0,09-5,41)	0,724	
polymikrobielle Infektion	29 (19,7 %)	5 (3,4 %)	24 (16,3 %)	0,81 (0,28-2,34)	0,692	
andere Erreger ¹	28 (19,0 %)	6 (4,1 %)	22 (15,0 %)	0,89 (0,33-2,46)	0,827	
Resistenzlage						
keine Resistenzen ^R	132 (89,8 %)	25 (17,0 %)	107 (72,8 %)	-	-	
Resistenzen ²	15 (10,2 %)	4 (2,7 %)	11 (7,5 %)	2,30 (0,78-6,81)	0,133	
Therapieform						
DAIR ^R	51 (34,7 %)	8 (5,4 %)	43 (29,3 %)	-	-	
einzeitiger Wechsel	4 (2,7 %)	1 (0,7 %)	3 (2,0 %)	3,31 (0,40-27,22)	0,266	
zweizeitiger Wechsel	59 (40,1 %)	14 (9,5 %)	45 (30,6 %)	1,22 (0,50-2,95)	0,663	
Explantation	21 (14,3 %)	4 (2,4 %)	17 (11,6 %)	0,67 (0,17-2,64)	0,566	
sonstige Therapie ³	12 (8,2 %)	2 (1,4 %)	10 (6,8 %)	2,15 (0,45-10,32)	0,340	
Verstorben						
Ja ^{*R}	22 (15,0 %)	4 (2,4 %)	18 (12,2 %)			
Nein	125 (85,0 %)	25 (17,0 %)	100 (68,0 %)	1,28 (0,43-3,80)	0,656	

p: p-Wert; HR (95 %-CI): Hazard-Ratio (95 %-iges Konfidenzintervall); ^R Referenzkategorie; Staph.: Staphylococcus; KH: Krankenhaus; ICU: Intensive Care Unit; Prozentwertangaben beziehen sich jeweils auf das gesamte Patientenkollektiv von n=147; ¹ andere Erreger: Zusammenfassung der Erregergruppen, die nicht eindeutig zugeordnet werden können sowie Erregergruppen mit Vorkommen von n < 10; ² Resistenzen gegen Ciprofloxacin und/oder Rifampicin; ³ sonstige Therapie: konservative Therapie, Arthrodese, Amputation; * Cox Regression zur Analyse der Wahrscheinlichkeit des Einflusses verschiedener Kovariaten auf das Auftreten eines Infektionsrezidivs; signifikante Werte (p < 0,05) werden fettgedruckt.

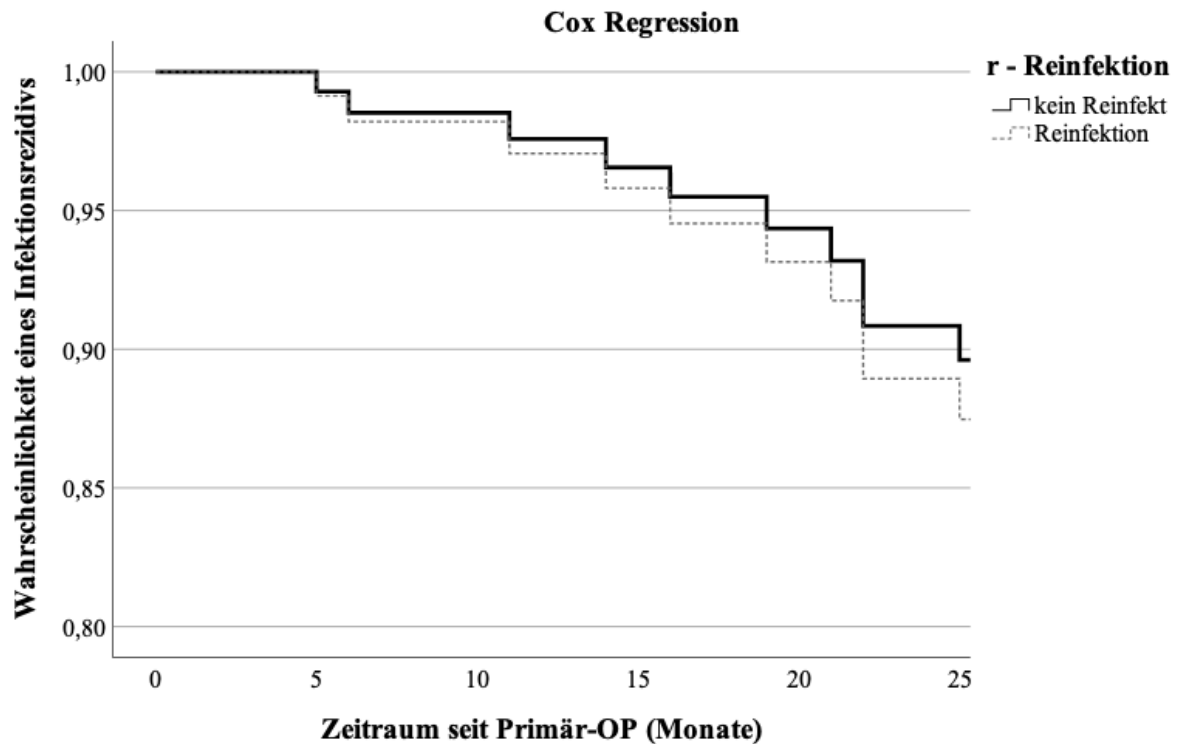


Abbildung 16 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *r* (Reinfektion). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

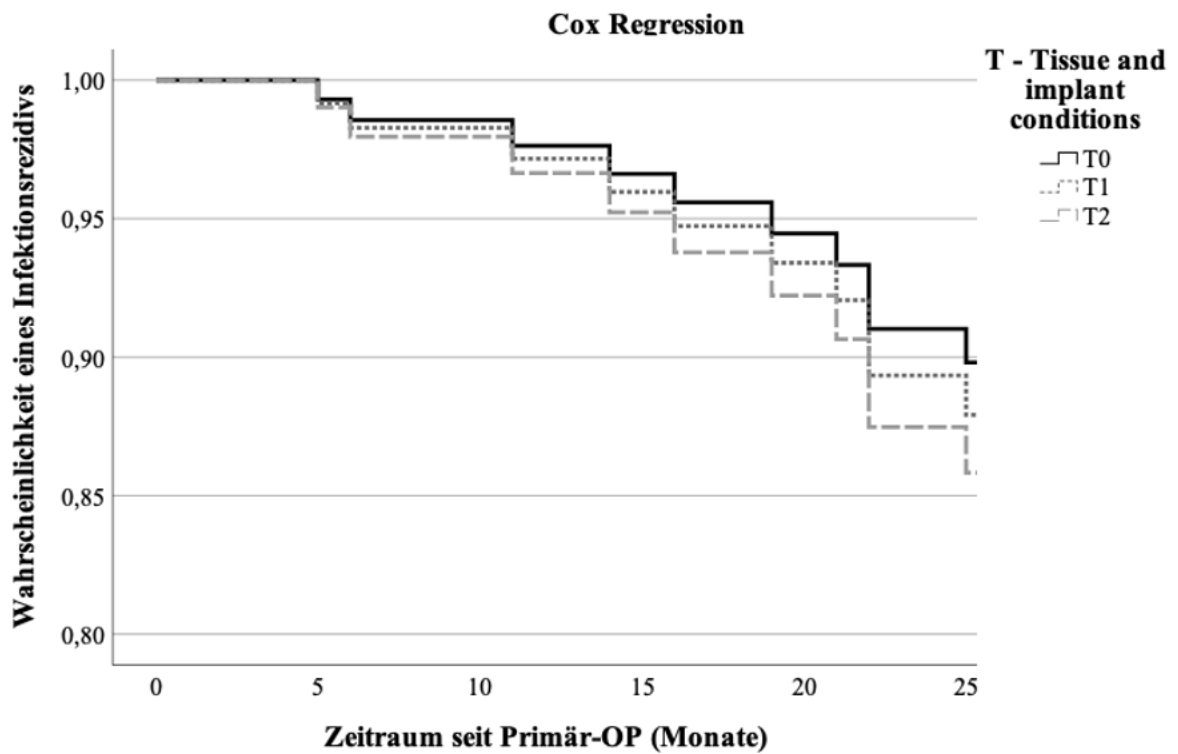


Abbildung 17 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *T* (Tissue and implant conditions). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

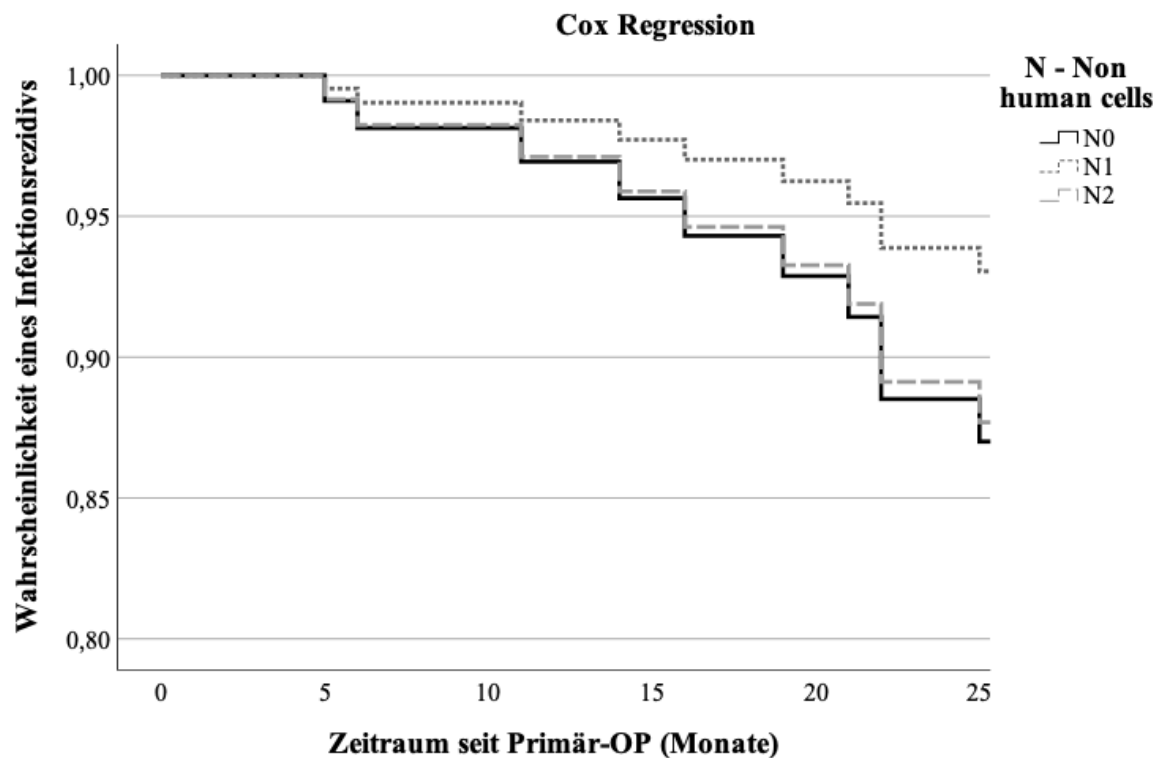


Abbildung 18 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *N* (*Non-human cells*). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

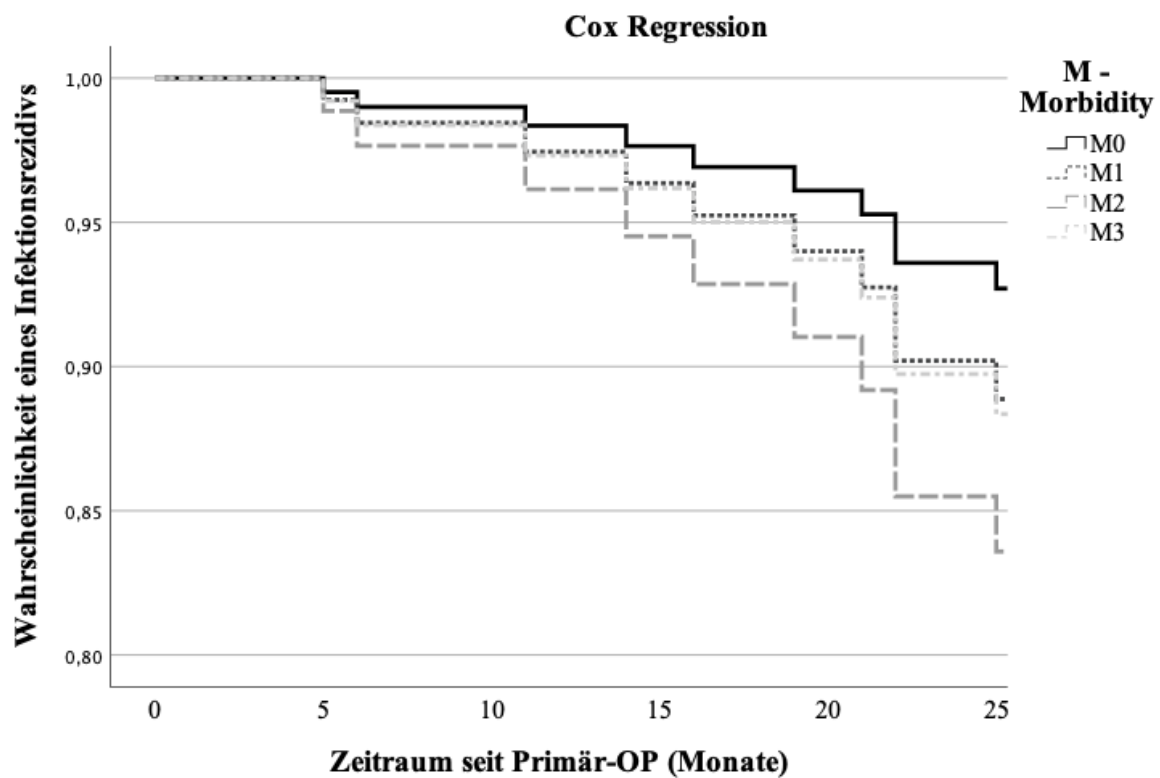


Abbildung 19 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *M* (*Morbidity*). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

Outcome-Parameter: Mortalität

Die Mortalität lag im Patientenkollektiv bei 15,0 % (n = 22). Auch für diesen Outcome-Parameter erfolgte eine Risikoanalyse anhand der Berechnung der Cox-Proportional-Hazard-Ratio (Tab.: 20). Hier konnte sowohl für mäßig vorerkrankte Patienten mit *M1-Status* (HR 4,11; 95 %-CI 1,20-14,69; p 0,030), als auch für stark vorerkrankte Patienten (HR 4,04; 95 %-CI 1,21-13,5; p 0,023) ein erhöhtes Risiko zu Versterben festgestellt werden. Für die übrigen *PJI-TNM*-Variablen ergab sich kein signifikant erhöhtes Risiko. Eine grafische Darstellung hierfür bieten die Abbildungen 20-23. Wie schon beim Infektionsrezidiv zeigt sich auch für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko ein signifikanter Zusammenhang mit einem Krankenhausaufenthalt oberhalb des Medians von 42 Tagen (HR 2,80; 95 %-CI 1,14-6,93; p 0,025).

Tabelle 20 Einfluss der untersuchten Variablen auf die Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs. Insgesamt beträgt die Mortalität bei n = 22 (15,0 %).

Mortalität	Gesamt	Ja	Nein	HR (95 %-CI)	p*
<i>PJI-TNM</i>					
keine Reinfektion ^R	116 (79 %)	16 (10,9 %)	100 (68,0 %)	-	-
r	29 (19,7)	6 (4,1 %)	23 (15,6 %)	0,83 (0,28-2,50)	0,745
Tissue and implant conditions					
T0 ^R	104 (70,7 %)	17 (11,6 %)	87 (59,2 %)	-	-
T1	35 (23,8 %)	4 (2,7 %)	31 (21,1 %)	0,90 (0,30-2,71)	0,847
T2	8 (5,4 %)	1 (0,7 %)	7 (4,8 %)	0,88 (0,12-6,73)	0,905
Non-human cells					
N0 ^R	67 (45,6%)	10 (6,8 %)	57 (38,8 %)	-	-
N1	51 (34,7 %)	7 (4,8 %)	44 (29,9 %)	0,82 (0,31-2,19)	0,698
N2	29 (19,7 %)	5 (3,4 %)	24 (16,3 %)	1,26 (0,43-3,71)	0,680
Morbidity					
M0 ^R	60 (40,8 %)	5 (3,4 %)	55 (37,4 %)	-	-
M1	42 (28,6 %)	7 (4,8 %)	35 (23,8 %)	4,11 (1,20-14,69)	0,030
M2	36 (24,5 %)	8 (5,4 %)	28 (19,0 %)	4,04 (1,21-13,50)	0,023
M3	9 (6,1 %)	12 (8,2 %)	7 (4, %))	5,57 (0,98-31,61)	0,052
Gelenk					
Knie ^R	74 (50,3 %)	11 (7,5 %)	63 (42,9 %)	-	-
Hüfte	64 (43,5 %)	10 (6,8 %)	54 (36,7 %)	0,61 (0,08-4,72)	0,631
Schulter	9 (6,1 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)	1,26 (0,53-2,97)	0,605
Symptomdauer					
akut ^R	71 (48,3 %)	10 (6,8 %)	61 (41,5 %)	-	-
chronisch	76 (51,7 %)	12 (8,2 %)	64 (43,5 %)	1,07 (0,46-2,49)	0,877

Alter					
≤ 70 Jahre ^R	75 (51,0 %)	7 (4,8 %)	69 (46,9 %)	-	-
> 70 Jahre	72 (49,0 %)	15 (10,2 %)	56 (38,1 %)	1,99 (0,80-4,98)	0,140
Aufenthaltsdauer KH					
≤ 42 Tage ^R	61 (41,5 %)	7 (4,8 %)	70 (47,6 %)	-	-
> 42 Tage	86 (58,5 %)	15 (10,2 %)	55 (37,4 %)	2,80 (1,14-6,93)	0,025
Aufenthaltsdauer ICU					
≤ 6 Tage ^R	28 (46,7 %)	5 (3,4 %)	77 (52,9 %)	-	-
> 6 Tage	32 (53,3 %)	7 (4,8 %)	48 (32,7 %)	1,35 (0,41-4,42)	0,622
CRP (mg/dl)					
≤ 108,8 ^R	89 (61,0 %)	15 (10,2 %)	74 (50,3 %)	-	-
> 108,8	57 (39,0 %)	7 (4,8 %)	50 (34,0 %)	1,34 (0,54-3,27)	0,531
Keimgruppe					
<i>Staph. aureus</i> ^R	39 (26,5 %)	13 (8,8 %)	26 (17,7 %)	-	-
<i>Staph. epidermidis</i>	27 (18,5 %)	2 (1,4 %)	25 (17,0 %)	1,09 (0,30-3,89)	0,901
Streptokokken	13 (8,8 %)	2 (1,4 %)	11 (7,5 %)	0,62 (0,07-5,24)	0,661
andere Erreger ¹	28 (19,0 %)			0,53 (0,11-2,67)	0,439
kulturnegative Infektion	11 (7,5 %)	1 (0,7 %)	10 (6,8 %)	2,67 (0,65-11,00)	0,174
polymikrobielle Infektion	29 (19,7 %)	5 (3,4 %)	24 (16,3 %)	0,99 (0,27-3,54)	0,981
Resistenzlage					
keine Resistenzen ^R	132 (89,8 %)	18 (12,2 %)	114 (77,6 %)	-	-
Resistenz ²	15 (10,2 %)	4 (2,7 %)	11 (7,5 %)	0,89 (0,29-2,71)	0,839
Therapieform					
DAIR ^R	51 (34,7 %)	7 (4,8 %)	44 (30,0 %)		
einzeitiger Wechsel	4 (2,7 %)	0 (0,0 %)	4 (2,7 %)	n/a	n/a
zweizeitiger Wechsel	59 (40,1 %)	8 (5,4 %)	51 (36,7 %)	0,85 (0,30-2,38)	0,751
Explantation	21 (14,3 %)	5 (3,4 %)	16 (10,9 %)	0,95 (0,26-3,43)	0,932
sonstige Therapie ³	12 (8,2%)	2 (1,4 %)	10 (6,8 %)	1,48 (0,31-7,20)	0,625

p: p-Wert; HR (95 %-CI): Hazard-Ratio (95 %-iges Konfidenzintervall); ^R Referenzkategorie; KH: Krankenhaus; ICU: Intensive Care Unit; Prozentwertangaben beziehen sich jeweils auf das gesamte Patientenkollektiv von n=147; ¹ andere Erreger: Zusammenfassung der Erregergruppen, die nicht eindeutig zugeordnet werden können sowie Erregergruppen mit Vorkommen von n < 10; ² Resistenzen gegen Ciprofloxacin und/oder Rifampicin; ³ sonstige Therapie: konservative Therapie, Arthrodese, Amputation; * Cox Regression zur Analyse der Wahrscheinlichkeit des Einflusses verschiedener Kovariaten auf die Mortalität der Patienten;; signifikante Werte (p < 0,05) werden fettgedruckt.

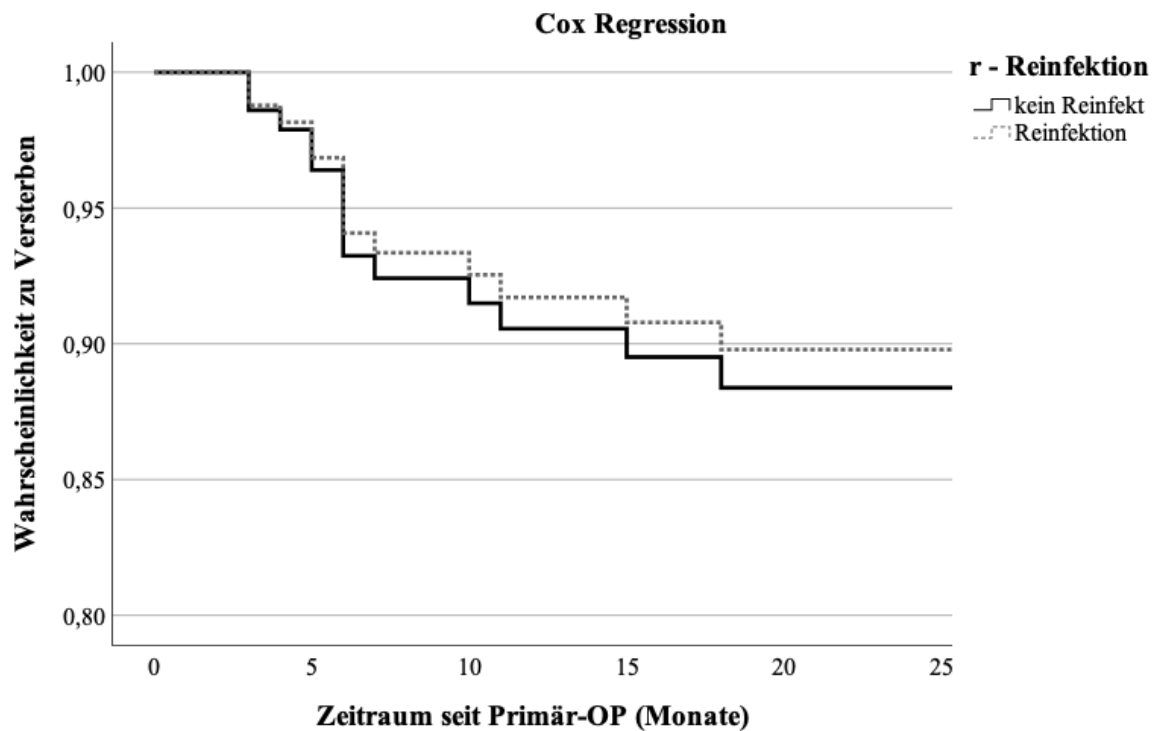


Abbildung 20 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *r* (*Reinfektion*). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

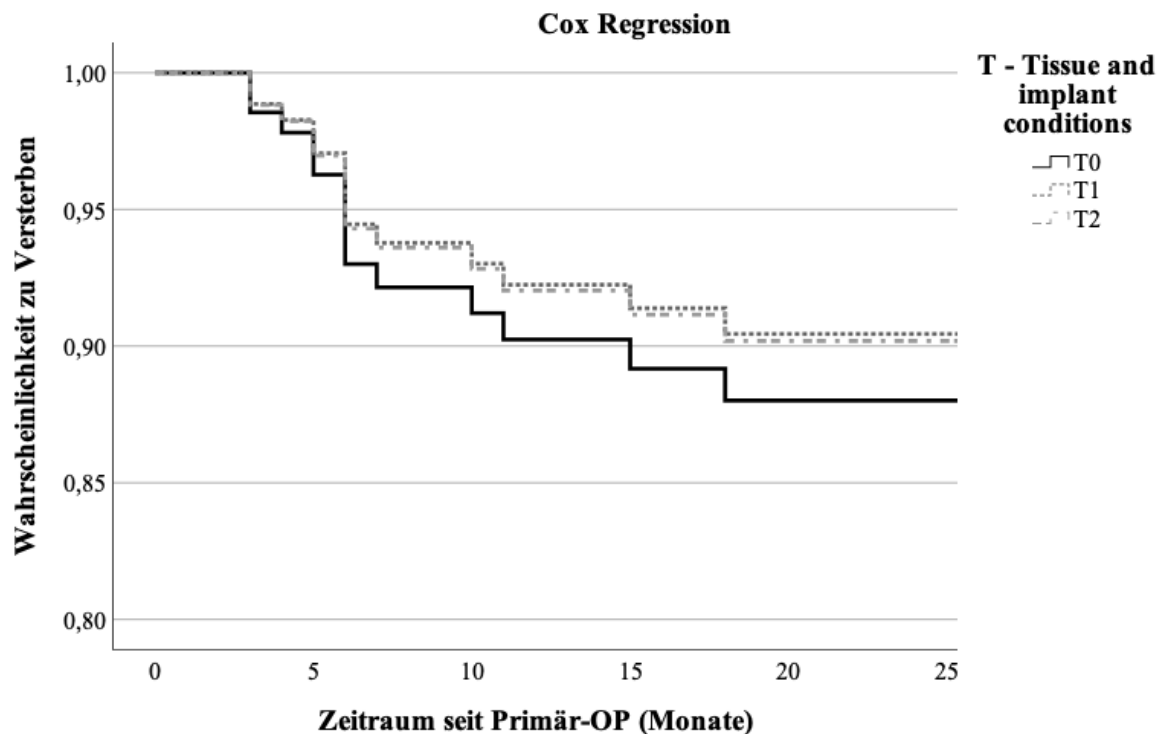


Abbildung 21 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *T* (*Tissue and implant conditions*). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

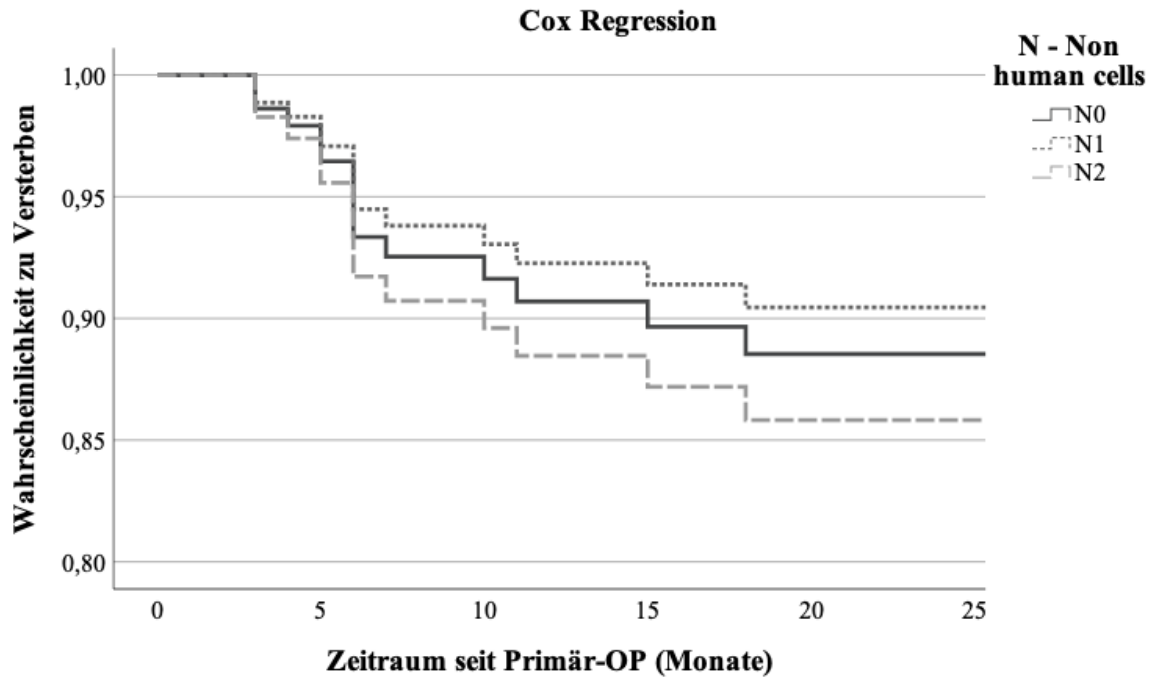


Abbildung 22 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *N* (*Non-human cells*). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

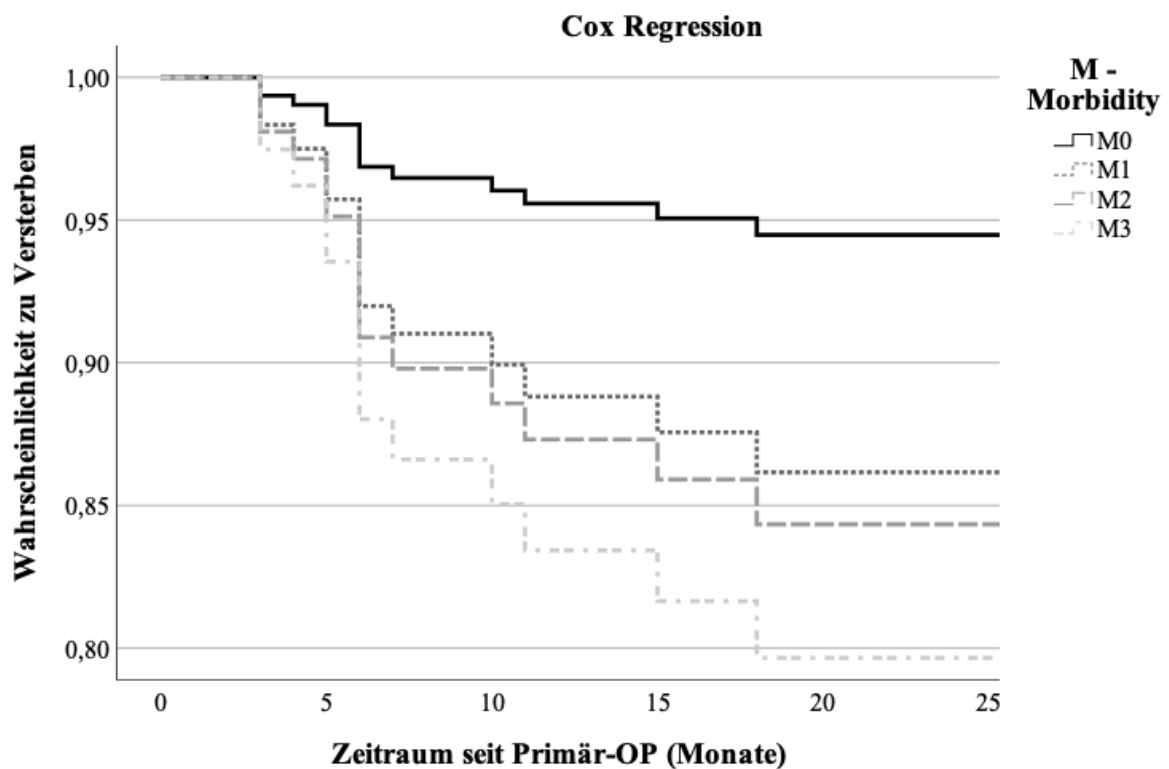


Abbildung 23 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor *M* (*Morbidity*). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.

Outcome-Parameter: Intensivaufenthalt und Krankenhausaufenthaltsdauer

Auch die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und eine prolongierte Krankenhausaufenthaltsdauer wurden als Outcome-Parameter betrachtet. Eine Krankenhausaufenthaltsdauer von mehr als 42 Tagen galt hierbei als verlängert.

Die intensivmedizinische Versorgung war bei 60 Patienten (40,8 %) notwendig. Für Patienten mit *MI-Status* ergab sich ein signifikant höheres Risiko, eine Behandlung auf einer Intensivstation zu benötigen (OR 2,37; 95 %-CI 1,05-5,36; p 0,037). Ein ebenfalls erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung wiesen Patienten mit einem prolongierten Krankenhausaufenthalt (> 42 Tage) (OR 3,80; 95 %-CI 1,90-7,62; p < 0,001) und Patienten mit einem erhöhtem Entzündungswert (OR 2,47; 95 %-CI 1,24-4,89; p = 0,010) auf (Tab.: 21).

Tabelle 21 Risikoanalyse für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung mittels binär logistischer Regression.

Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung					
	Gesamt	Ja	Nein	OR (95 %-CI)	p*
<i>PJI-rTNM</i>					
keine Reinfektion ^R	118 (80,3 %)	49 (33,3 %)	67 (45,6 %)	-	-
r	29 (19,7 %)	11 (7,5 %)	18 (12,2 %)	9,86 (0,37-1,98)	0,724
Tissue and implant conditions					
T0 ^R	104 (70,7 %)	43 (29,3 %)	61 (41,5 %)	-	-
T1	35 (23,8 %)	13 (8,8 %)	22 (15,0 %)	0,84(0,38-1,85)	0,661
T2	8 (5,4 %)	4 (2,7 %)	4 (2,7 %)	1,42 (0,34-5,99)	0,634
Non-human cells					
N0 ^R	67 (45,6%)	27 (18,4 %)	40 (27,2 %)	-	-
N1	51 (34,7 %)	20 (13,6 %)	31 (21,1 %)	0,96 (0,45-2,01)	0,905
N2	29 (19,7 %)	13 (8,8 %)	16 (10,9 %)	1,20 (0,50-2,90)	0,680
Morbidity					
M0 ^R	60 (40,8 %)	19 (12,9 %)	41 (27,9 %)	-	-
M1	42 (28,6 %)	22 (15,0 %)	20 (13,6 %)	2,37 (1,05-5,36)	0,037
M2	36 (24,5 %)	18 (12,2 %)	18 (12,2 %)	2,16 (0,92-5,05)	0,076
M3	9 (6,1 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)	0,27 (0,03-2,31)	0,232
Gelenk					
Knie ^R	74 (50,3 %)	30 (20,4 %)	44 (30,0 %)	-	-
Hüfte	64 (43,5 %)	28 (19,0 %)	36 (24,5 %)	0,42 (0,08-2,15)	0,298
Schulter	9 (6,1 %)	2 (1,4 %)	7 (4,8 %)	1,14 (0,58-2,25)	0,703
Symptombdauer					
akut ^R	71 (48,3 %)	29 (19,7 %)	42 (28,6 %)	-	-
chronisch	76 (51,7 %)	31 (21,1 %)	45 (30,6 %)	1,00 (0,52-1,93)	0,995
Alter					
≤ 70 Jahre ^R	75 (51,0 %)	29 (19,7 %)	46 (31,3 %)	-	-
> 70 Jahre	72 (49,0 %)	31 (21,1 %)	41 (27,9 %)	1,26 (0,65-2,43)	0,498

Aufenthaltsdauer KH						
≤ 42 Tage ^R	61 (41,5 %)	20 (13,6 %)	41 (27,9 %)	-	-	
> 42 Tage	86 (58,5 %)	40 (27,2 %)	46 (31,3 %)	3,80 (1,90-7,62)	< 0,001	
CRP (mg/dl)						
≤ 108,8 ^R	89 (61,0 %)	29 (19,7 %)	60 (40,8 %)	-	-	
> 108,8	57 (39,0 %)	31 (21,1 %)	26 (17,7 %)	2,47 (1,24-4,89)	0,010	
Keimgruppe						
<i>Staph. aureus</i> ^R	39 (26,5 %)	17 (11,6 %)	22 (15,0 %)	-	-	
<i>Staph. epidermidis</i>	27 (18,5 %)	10 (6,8 %)	17 (11,6 %)	0,76 (0,28-2,08)	0,595	
Streptokokken	13 (8,8 %)	5 (3,4 %)	8 (5,4 %)	0,81 (0,22-2,92)	0,746	
andere Erreger ¹	28 (19,0 %)	8 (5,4 %)	20 (13,6 %)	0,55 (0,19-1,54)	0,253	
kulturnegative Infektion	11 (7,5 %)	4 (2,7 %)	7 (4,8 %)	0,74 (0,19-2,95)	0,669	
polymikrobielle Infektion	29 (19,7 %)	15 (10,2 %)	14 (9,5 %)	1,48 (0,57-3,85)	0,423	
Resistenzlage						
keine Resistenzen ^R	133 (90,5 %)	51 (34,7 %)	82 (55,8 %)			
Resistenzen ²	14 (9,5 %)	7 (4,8 %)	7 (4,8 %)	1,76 (0,60-5,14)	0,303	
Therapieform						
DAIR ^R	51 (34,7 %)	22 (34,7 %)	29 (19,7 %)			
einzeitiger Wechsel	4 (2,7 %)	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)	3,96 (0,39-40,65)	0,247	
zweizeitiger Wechsel	59 (40,1 %)	23 (15,6 %)	36 (24,5 %)	0,84 (0,39-1,81)	0,659	
Explantation	21 (14,3 %)	7 (4,8 %)	14 (9,5 %)	0,66 (0,23-1,91)	0,442	
sonstige Therapie ³	12 (8,2 %)	5 (3,4 %)	7 (4,8 %)	0,94 (0,26-3,37)	0,926	

p: p-Wert; OR (95 % CI): Odds-Ratio (95 %-iges Konfidenzintervall); Staph.: Staphylokokken; ^R Referenzkategorie; KH: Krankenhaus; Prozentwertangaben beziehen sich jeweils auf das gesamte Patientenkollektiv von n=147; ¹ andere Erreger: Zusammenfassung der Erregergruppen, die nicht eindeutig zugeordnet werden können sowie Erregergruppen mit Vorkommen von n < 10; ² Resistenzen gegen Ciprofloxacin und/oder Rifampicin; ³ sonstige Therapie: konservative Therapie, Arthrodese, Amputation; * binär logistische Regression zur Analyse des Einflusses der verschiedenen Kovariaten auf das Risiko der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung; signifikante Werte (p < 0,05) werden fettgedruckt

Als prolongierte Krankenhausaufenthaltsdauer wurde eine Liegedauer beschrieben, die oberhalb der medianen Liegedauer aller 147 Studienpatienten lag (Median 42,0 Tage; IQR 22,0-66,0). Dies war bei knapp der Hälfte der Patienten (n = 73; 49,7 %) der Fall. Als einziger signifikanter Risikofaktor für die lange Krankenhausaufenthaltsdauer konnte dabei ein Alter oberhalb des Medians im Patientenstamm von über 70 Jahren ermittelt werden (OR 2,79; 95%-CI 1,43-5,44; p 0,003) (Tab.: 22).

Tabelle 22 Einfluss der untersuchten Variablen auf eine Krankenhausaufenthaltsdauer über dem Median von 42 Tagen.

Prolongierte Krankenhausaufenthaltsdauer (> 42 d)					
	Gesamt	Ja	Nein	OR (95 % CI)	p*
<i>PJI-rTNM</i>					
keine Reinfektion ^R	118 (80,3 %)	55 (37,4 %)	63 (42,9 %)	-	-
r	29 (19,7 %)	15 (10,2 %)	14 (9,5 %)	1,23 (0,54-2,77)	0,622
Tissue and implant conditions					
T0 ^R	104 (70,7 %)	50 (34,0 %)	54 (36,7 %)	-	
T1	35 (23,8 %)	15 (10,2 %)	20 (13,6 %)	0,81 (0,27-1,75)	0,593

T2	8 (5,4 %)	5(3,4 %)	3 (2,0 %)	1,80 (0,41-7,92)	0,437
Non-human cells					
N0 ^R	67 (45,6%)	35 (23,8 %)	32 (21,8 %)	-	-
N1	51 (34,7 %)	21 (14,3 %)	30 (20,4 %)	0,68 (0,31-1,34)	0,234
N2	29 (19,7 %)	14 (9,5 %)	15 (10,2 %)	0,85 (0,36-2,04)	0,721
Morbidity					
M0 ^R	60 (40,8 %)	27 (18,3 %)	33 (22,4 %)	-	-
M1	42 (28,6 %)	22 (15,0 %)	20 (13,6 %)	1,34 (0,61-2,97)	0,463
M2	36 (24,5 %)	20 (13,6 %)	16 (10,9 %)	1,53 (0,02-1,30)	0,085
M3	9 (6,1 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)		
Gelenk					
Knie ^R	74 (50,3 %)	35 (23,8 %)	39 (26,5 %)	-	-
Hüfte	64 (43,5 %)	34 (23,1 %)	30 (20,0 %)	0,14 (0,02-1,17)	0,069
Schulter	9 (6,1 %)	1 (0,7 %)	8 (5,4 %)	1,26 (0,65-2,47)	0,495
Symptomdauer					
akut ^R	71 (48,3 %)	36 (24,5 %)	35 (23,8 %)	-	-
chronisch	76 (51,7 %)	34 (23,1 %)	42 (28,6 %)	0,79 (0,41-1,51)	0,469
Alter					
≤ 70 Jahre ^R	75 (51,0 %)	27 (18,4 %)	48 (32,7 %)	-	-
> 70 Jahre	72 (49,9 %)	43 (29,3 %)	27 (18,4 %)	2,79 (1,43-5,44)	0,003
Aufenthaltsdauer ICU					
≤6 Tage ^R	28 (46,7 %)	19 (12,9 %)	9 (6,1 %)	-	-
> 6 Tage	32 (53,3 %)	21 (14,3 %)	11 (7,5 %)	1,11 (0,38-3,25)	0,855
CRP (mg/dl)					
≤ 108,8 ^R	89 (61,0 %)	40 (27,2 %)	49 (33,3 %)	-	-
> 108,8	57 (39,0 %)	30 (20,0 %)	27 (18,4 %)	1,36 (0,70-2,65)	0,365
Keimgruppe					
<i>Staph. aureus</i> ^R	39 (26,5 %)	22 (15,0 %)	17 (11,6 %)	-	-
<i>Staph. epidermidis</i>	27 (18,5 %)	11 (7,5 %)	16 (10,9 %)	0,53 (0,20-1,44)	0,213
Streptokokken	13 (8,8 %)	5 (3,4 %)	8 (5,4 %)	0,48 (0,13-1,74)	0,267
andere Erreger ¹	19 (12,9 %)	9 (6,1 %)	10 (6,8 %)	0,72 (0,27-1,92)	0,509
kulturnegative Infektion	11 (7,5 %)	3 (2,0 %)	8 (5,4 %)	0,29 (0,07-1,26)	0,099
polymikrobielle Infektion	29 (19,7 %)	15 (10,2 %)	14 (9,5 %)	0,88 (0,34-2,30)	0,799
Resistenzlage					
keine Resistenzen ^R	133 (90,5 %)	61 (41,5 %)	72 (49,0 %)	-	-
Resistenzen ²				1,75 (0,59-5,18)	0,316
Therapieform					
DAIR ^R	51 (34,7 %)	24 (16,3 %)	27 (18,4 %)	-	-
einzeitiger Wechsel	4 (2,7 %)	2 (1,4 %)	2 (1,4 %)	1,13 (0,15-8,61)	0,910
zweizeitiger Wechsel	59 (40,1 %)	28 (19,0 %)	31 (21,1 %)	1,02 (0,48-2,15)	0,967
Explantation	21 (14,3 %)	11 (7,5 %)	10 (6,8 %)	1,24 (0,45-3,42)	0,682
sonstige Therapie ³	12 (8,2 %)	5 (3,4 %)	7 (4,8 %)	0,80 (0,23-2,87)	0,736

p: p-Wert; OR (95 %-CI): Odds-Ratio (95 %-iges Konfidenzintervall); ^R Referenzkategorie; Staph.: Staphylokokken; ICU: Intensive Care Unit; ¹ andere Erreger: Zusammenfassung der Erregergruppen, die nicht eindeutig zugeordnet werden können sowie Erregergruppen mit Vorkommen von n < 10; ² Resistenzen gegen Ciprofloxacin und/oder Rifampicin; ³ sonstige Therapie: konservative Therapie, Arthrodesse, Amputation; * binär logistische Regression zur Analyse des Einflusses der verschiedenen Kovariaten auf das Risiko für die Notwendigkeit einer Krankenhausaufenthaltsdauer oberhalb des Medians von 42 Tagen; signifikante Werte (p < 0,05) werden fettgedruckt

DISKUSSION

Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung von insgesamt 147 Patienten, welche sich aufgrund einer PJI am UKR in Behandlung befanden. Hierdurch konnte gezeigt werden, dass insbesondere die Kategorie *M (Morbidity)* Rückschlüsse auf die Mortalität, die Wahrscheinlichkeit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und die Wahrscheinlichkeit eines Infektionsrezidivs zulässt und damit als Prognoseparameter geeignet ist.

Diskussion des Studienaufbaus

Demografische Daten

Für die 147 Patientenfälle, für die die Diagnose einer PJI anhand der *EBJIS-Kriterien* gesichert wurde, konnten insgesamt 130 verschiedene „Codes“ gemäß der *PJI-TNM-Klassifikation* erstellt werden. Dies verdeutlicht die Komplexität und Heterogenität des Krankheitsbildes.

Das mediane Alter der untersuchten Patientenkohorte liegt bei 70,0 Jahren [*IQR* 63,0-77,0] und entspricht damit den Altersangaben vergleichbarer Studien zur PJI (19,20,30,77). Die Geschlechterverteilung zugunsten des männlichen Geschlechts (männlich: 56,5 % vs. weiblich: 43,5 %) lässt sich dadurch erklären, dass das männliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer PJI gilt (12,87–89).

Der Follow-up-Zeitraum beträgt im Median 22,0 [*IQR* 7,0-61,0] Monate und fällt im Vergleich zu anderen wissenschaftlichen Studien eher kurz aus. Grund hierfür ist, dass, sofern eine telefonische Nachverfolgung nicht möglich war, auf den letzten verfügbaren Arztbrief zurückgegriffen werden musste. Bei verstorbenen Patienten verkürzte sich das Follow-up ebenfalls entsprechend. Um ein realistisches Abbild der PJI-Patienten zu erhalten, wurden diese Patienten dennoch nicht aus der Studie ausgeschlossen. Außerdem begünstigt die Struktur des deutschen Gesundheitssystems einen Übergang in die ambulante Versorgung und führt damit gewissermaßen zu einer höheren Rate an „lost to follow-up“.

Keimspektrum

In der vorliegenden Studie sind *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* die am häufigsten nachgewiesenen Erreger einer PJI. Dies deckt sich mit den Untersuchungsergebnissen mehrerer anderer Studien zu den ursächlichen Infektionserregern bei PJI (27,30,31,90). Auch die Anzahl der durch Enterokokken und Staphylokokken verursachten Infektionen, von rund 10 %, steht in Einklang mit Zahlen anderer Arbeiten (31). Die Quote

kulturnegativer Infektionen variiert je nach Quelle stark von 1 % bis 34 % (29,33,51). Mit 7,5 % lässt sich der Wert aus dieser Studie eher im unteren Bereich einordnen. Im Gegensatz dazu liegt der Anteil polymikrobieller Infektionen mit 19,7 % höher als die in der Literatur angegebenen 15 % (31). Analog zu den monobakteriellen Infektionen wurden auch bei den polymikrobiellen Infektionen am häufigsten die Erreger *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Dies stimmt mit Studien überein, die sich speziell mit der Erregerverteilung polymikrobieller Infektionen beschäftigen (27,91). Die Unterschiede in der Erregerverteilung lassen sich möglicherweise durch Unterschiede in der lokalen Epidemiologie und durch Unterschiede in der Qualität und Quantität des Probenmaterials erklären. Auch eine vorangegangene Antibiotikatherapie und mehrfach durchgeführte chirurgische Revisionen in externen Kliniken vor der Zuweisung der Patienten an das UKR sind denkbare Ursachen (21,92,93).

Therapieformen

Vergleicht man die verwendeten Therapieformen, wurde sich in nur 2,7 % der Fälle für einen einzeitigen Wechsel entschieden, zugunsten des zweizeitigen Wechsels (40,1 %) und des DAIR (34,7 %). Der zweizeitige Wechsel gilt als „Goldstandard“ der Therapie der PJI, wodurch sich häufig für diese Therapieform entschieden wurde. Außerdem setzt ein einzeitiger Wechsel gute Weichteil- und Knochenverhältnisse und ein geeignetes Erregerspektrum voraus (10,26,39,54,55). Dies war bei den untersuchten Patienten möglicherweise nicht gegeben. In 22,4 % der Fälle wurden auch Therapieoptionen gewählt, die standardmäßig nicht als erste Wahl gelten (Explantation, Amputation, Arthrodeese oder konservative Therapie). Die Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie des UKR umfasst eine Sektion für Infektionschirurgie. Diese ist spezialisiert auf die Behandlung von Gelenk- und Knocheninfektionen. Demzufolge ist davon auszugehen, dass dort überdurchschnittlich viele komplizierte Fälle behandelt werden, bei denen solche *Ultima ratio*-Maßnahmen die einzig sinnvolle Therapieoption darstellen. Insgesamt gestaltet sich der Vergleich mit anderen Studien bezüglich der Therapieform schwierig. Viele Arbeiten betrachten ausschließlich Patientenkohorten, die mit einer bestimmten Therapieform behandelt wurden. Um ein realistisches Abbild von PJI-Patienten zu schaffen und die Anwendbarkeit der Klassifikation auch anhand komplizierterer Fälle zu prüfen, wurden in dieser Arbeit alle PJI-Fälle unabhängig von der angewandten Therapieform eingeschlossen.

Mortalität und Infektionsrezidive

Die 1-Jahres-Mortalität bei PJI wird in der Literatur mit 4-10,6 %, die 5-Jahres-Mortalität mit 21-35,6 % angegeben (94–96). Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit PJI beträgt 87,3 % und ist damit mit der 5-Jahres-Mortalität verschiedener Tumorerkrankungen vergleichbar (82,94). Die 1-Jahres-Mortalität in unserer Patientenkohorte von 4,8 % stimmt mit den angegebenen Werten überein. Die 5-Jahres-Mortalität hingegen fällt mit 6,8 % deutlich geringer aus. Als unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität gelten unter anderem ein höheres Lebensalter, kardiale und cerebrovaskuläre Vorerkrankungen und ein höherer CCI. Unterschiede der Patientenkohorte verschiedener Studien hinsichtlich dieser unabhängigen Risikofaktoren sowie weiteren Risikofaktoren, wie dem allgemeine Gesundheitszustand, einem fortgeschrittenen Lebensalter, einem erhöhten Bodymass-Index (BMI) oder eine Vielzahl an Komorbiditäten, können diese Diskrepanz erklären (94).

Auch das Erregerspektrum hat Einfluss auf die Mortalität. Bei Infektionen durch gramnegative Erreger oder MRSA ist beispielsweise die 1-Jahres-Mortalität deutlich erhöht (94,97). MRSA-Infektionen gelten generell als unabhängiger Risikofaktor für einen Behandlungsmisserfolg bei PJI, da sie besonders schwer zu behandeln sind (98). In der vorliegenden Studie war die Gesamtzahl der Infektionen durch *Staphylococcus aureus* deutlich niedriger als in der Vergleichsstudie (26,5 % vs. 40,6 %). Eine Differenzierung in MRSA und MSSA erfolgte hierbei nicht (94). Auch der Anteil gramnegativer Erreger war deutlich geringer und wurde daher mit anderen Erregergruppen zusammengefasst.

Viele Studien, die sich mit der Rate an Infektionsrezidiven nach PJI-Therapie beschäftigen, beziehen sich vorwiegend auf die Infektionsrezidivrate nach Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie (DAIR/einzeitiger bzw. zweizeitiger Wechsel). Dies erschwert einen direkten Vergleich mit der Infektionsrezidivrate der vorliegenden Studie, da diese eine Patientenkohorte umfasst, in der Patienten unabhängig von der gewählten Therapieform eingeschlossen wurden. Die Rate der gesicherten Infektionsrezidive lag in dieser Studie bei 19,7 %. Weitere 4,8 % wurden als solches behandelt, ohne dass die erneute Infektion gesichert werden konnte.

Mit 36,2 % aller durchgeführten DAIR, wies diese Therapieoption die häufigste Rate an Infektionsrezidiven in dieser Studie auf. Ähnliche Zahlen finden sich in einer Metaanalyse von *Kunutsor et. al.*. Hier wurden insgesamt 93 Studien bezüglich der Infektionsrezidivrate nach DAIR ausgewertet. Sie wird mit 39,6 % angegeben, die Spannweite unterliegt dabei allerdings einer enormen Variabilität (0-89 %) (99). Wie einleitend besprochen eignet sich ein DAIR

insbesondere für früh-postoperative oder akut-hämatogene Infektionen mit guten Weichteilverhältnissen und einem stabilen Implantat (10,26,52). Auch Faktoren wie eine frühe Intervention nach Symptombeginn und die Art des Erregers haben maßgeblich Einfluss auf den Therapieerfolg des DAIR (10,11). Die Therapieentscheidung zur Durchführung eines DAIR bei einer fehlerhaften Einschätzung der vorliegenden Implantatsituation und des umliegenden Gewebes, eine falsche Einschätzung des zeitlichen Verlaufs der Infektion, also die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Infektion, oder auch eine fehlende Kenntnis über die ursächlichen Erreger sind demnach denkbare Gründe für die hohen Infektionsrezidivraten nach DAIR.

Bei 22,0 % der Patienten dieser Studie kam es nach einem zweizeitigen Wechsel zu einem Infektionsrezidiv. Bei einem Patienten, bei dem ein einzeitiger Wechsel durchgeführt wurde, kam es ebenfalls zu einem Infektionsrezidiv. Insgesamt wurde ein einzeitiger Wechsel allerdings nur bei vier der 147 Patienten durchgeführt, daher lässt sich diese Zahl nicht mit den in der Literatur angegebenen Infektionsrezidivraten vergleichen. Goud et al. berichten in einer Metaanalyse von insgesamt 97 Studien eine Infektionsrezidivrate nach einzeitigem Wechsel von 5,7 % für Hüft-PJI und 12,7 % für Knie-PJI und für den zweizeitigen Wechsel von 8,7 % bzw. 16,2 % (100). In einer monozentrischen Studie geben Lee et al. für den zweizeitigen Wechsel bei Knie-PJI sogar eine Infektionsrezidivrate von 23,1 % an (101). In der vorliegenden Studie erfolgte keine gesonderte Differenzierung der Infektionsrezidivrate für Knie- und Hüft-PJI.

In einer vergleichbaren Studie berichten *Hotchen et al.* die Infektionsrezidivrate einer heterogenen Patientenkohorte, in der die Patienten ebenfalls unabhängig von der gewählten Therapieform eingeschlossen wurden. Hier lag die Infektionsrezidivrate mit 33,6 % deutlich über der Infektionsrezidivrate der am UKR behandelten Patienten von 19,7 %. Es bestehen jedoch Unterschiede in der Häufigkeit der gewählten Therapieformen, die sich auf das Auftreten des Infektionsrezidivs auswirken und diese Unterschiede erklären könnten (*Hotchen et al.*: DAIR: 44,1 %; Einzeitiger Wechsel: 15,9 %; Zweizeitiger Wechsel: 38,2 %) (77).

Betrachtet man die Gesamtrate der Infektionsrezidive in dieser Studie sind, neben der berichteten Infektionsrezidivrate von 19,7 %, auch die Patienten mit einem positiven *r-Status* (*Reinfektion*) zu berücksichtigen. Diese Patienten wiesen bereits vor der PJI-Behandlung am UKR eine abgeschlossene Therapie aufgrund einer PJI desselben Gelenks auf. Ihr Anteil beträgt insgesamt ebenfalls 19,7 %. Gleicht man die Patienten mit positivem *r-Status* und Infektionsrezidiv ab, stellt man fest, dass insgesamt 6,8 % dieser Patienten bereits mit einer

Reinfektion im UKR vorstellig wurden, die im Anschluss nach der Behandlung am UKR erneut ein Infektionsrezidiv während des Follow-up-Zeitraums entwickelten. Diese Patienten hatten also mindestens zwei Mal am selben Gelenk eine PJI. Insgesamt ergibt sich dadurch ein Anteil von 32,6 % der untersuchten Patienten mit einem Rezidiv einer der Infektion. Diese Zahl entspricht nahezu den Angaben von *Hotchen et al.*.

Zusammenhänge der PJI-TNM-Klassifikation und der Outcome-Parameter

Zusammenhänge von “Tissue and implant” mit den Outcome-Parametern

Unsere Berechnungen zeigen keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem präoperativen Implantat- und Weichteilstatus (*T-Status*) und den demografischen Daten, der Hospitalisierungsdauer, der Mortalität oder der Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Infektionsrezidivs. *Lunz et al.* berichten allerdings in einer Studie zur Validierung der *PJI-TNM-Klassifikation* an 80 Patientenfällen eine signifikante Assoziation zwischen dem *T-Status* und dem intraoperativen Blut- und Knochenverlust sowie der Möglichkeit der Prothesenreimplantation beim zweizeitigen Wechsel (102). In der vorliegenden Studie erfolgte keine Untersuchung der genannten, operationsbezogenen Faktoren.

Mehr als zwei Drittel der Patienten unserer Kohorte wurden als *T0* (stabiles Standard- oder Revisionsimplantat; 70,7 %) klassifiziert. Gerade die Unterscheidung zwischen gelockerter (*T1*) und stabiler Prothese (*T0*) gestaltet sich im klinischen Alltag häufig schwierig. Standardmäßig erfolgt die Beurteilung anhand konventioneller Röntgenbilder. Für die Unterscheidung zwischen gelockerter und stabiler Prothese anhand konventioneller Röntgenbilder geben *Temmerman et al.* eine Sensitivität bzw. Spezifität von 82 % bzw. 81 % an (103). In einer Studie von *Rupp et al.* hingegen konnte in knapp 70 % der Fälle (69,1 %) anhand des Röntgenbefundes allein keine eindeutige Aussage bezüglich einer Implantatlockerung getroffen werden und auch CT-Befunde konnten in 80 % der Fälle keine zuverlässige Aussage hierzu treffen (104). Dieses diagnostische Problem, sowie unvollständige oder fehlende Angaben zur Implantatsituation in vorliegenden Arztbriefen und Operationsberichten, könnten zu einer falsch-hohen Anzahl an *T0*-Patienten geführt haben. Diese potenzielle Fehlerquelle ist als Ursache für die fehlende Korrelation zwischen dem *T-Status* und den untersuchten Parametern denkbar. Eine postoperative Anpassung des *T-Status* und weitere bildgebende Verfahren in unklaren Fällen, wie beispielsweise Knochenszintigraphie, Dual-Energy-CT oder Subtraktionsarthrographie, könnten die Zuordnung erleichtern (83). Allerdings sind diese Untersuchungen mit einer Strahlenbelastung

für den Patienten, einem höheren Ressourcenverbrauch, einem erhöhten Aufwand und höheren Kosten verbunden.

Zusammenhänge von “Non-human cells” mit den Outcome-Parametern

Der ursächliche Erreger und die Dauer der Infektion, die Rückschlüsse auf die Reife des Biofilms zulässt, werden in der Kategorie *N* (*Non-human cells*) zusammengefasst. Ein unreifer Biofilm (*N0*) ersetzt dabei die als akut beschriebene Infektion und eine Infektion mit reifem Biofilm (*N1* und *N2*) die als chronische beschriebene Infektion (*N2*) (82).

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem höheren *N-Status* (reifer Biofilm) und einem sinkenden CRP-Wert. Zwar ist dieser Effekt gemäß Cohen als statistisch schwach einzustufen, wird aber durch bestehende Studien gestützt (105). Erklären lässt sich dieser Zusammenhang wie folgt: Hoch-virulente Organismen führen typischerweise zu akuten Infektionen, die klinisch frühzeitig apparent werden. Diese Infektionen gehen mit einer ausgeprägten Immunantwort einher, die durch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine sowie durch einen starken CRP-Anstieg im Serum gekennzeichnet sind. Im Gegensatz dazu entziehen sich niedrig-virulente Erreger häufig durch ihre biofilmbildenden Fähigkeiten der Immunabwehr des Wirtes. Infolgedessen ist die Entzündungsreaktion oftmals nur schwach ausgeprägt oder bleibt vollständig aus, was sich in einem fehlenden Anstieg serologischer Entzündungsmarker wie dem CRP widerspiegelt (105–107). Wichtig ist jedoch zu betonen, dass sich aus der Kenntnis des ursächlichen Erregers nicht zwangsläufig auf ein typisches Virulenzverhalten oder den klinischen Verlauf (akut vs. chronisch) schließen lässt. Das infektiöse Verhalten des Mikroorganismus wird sowohl von seiner genetischen Ausstattung als auch von Wirtsfaktoren und der Infektionslokalisation beeinflusst. So produziert *Staphylococcus aureus* beispielsweise eine Vielzahl verschiedener Virulenzfaktoren. Dementsprechend existieren sowohl hoch-virulente, toxinproduzierende Stämme, als auch weniger virulente Stämme, die sich hinsichtlich ihres infektiösen Verhaltens deutlich unterscheiden können (108).

Das CRP wird routinemäßig in der PJI-Diagnostik eingesetzt. Es weist jedoch eine geringe Sensitivität auf (88-95 %) und wird auch durch nicht-infektiöse Entzündungszustände beeinflusst. Bei low-grade Infektionen kann der Marker auch normwertig sein und gerade PJI durch niedrig-virulente Organismen sind mit einer hohen Quote normwertiger CRP-Werte assoziiert (105,109). Durch die Kombination aus CRP-Wert-Bestimmung und Synovialaspiration kann jedoch eine deutlich höhere Sensitivität erreicht werden. Auch aufgrund der breiten Verfügbarkeit von CRP-Tests und der damit verbundenen geringen Kosten

erscheint der CRP-Wert deshalb als sinnvolle Ergänzung in der PJI-Diagnostik und wurde daher auch in dieser Arbeit als Ergebnisparameter berücksichtigt (109).

Zusammenhänge von “Morbidity” mit den Outcome-Parametern

Während sich für die Kategorien *Tissue and implant* und *Non human cells* nur wenige signifikante Zusammenhänge zu den untersuchten Outcome-Parametern ergaben, zeigen sich solche insbesondere für den *M-Status*. Diese Zusammenhänge werden im Folgenden diskutiert.

Patienten, die als schwer vorerkrankt eingestuft wurden (*M2, CCI 4-5*), entwickelten signifikant häufiger ein Infektionsrezidiv als Patienten mit nur mäßigen oder keinen Vorerkrankungen. Ein Ergebnis, das auch *Cochran et al.* berichten (110). Nierenerkrankungen traten in der untersuchten Patientenkohorte als häufigste Komorbiditäten auf (32,7 %), gefolgt von Diabetes mellitus und Herzerkrankungen (Herzinsuffizienz und Herzinfarkt: 23,8 %). Diese Verteilung entspricht den in der Literatur beschriebenen Risikofaktoren für ein Infektionsrezidiv. Demnach erhöht das Vorliegen einer Herzerkrankung das Risiko für ein Infektionsrezidiv um das Fünffache. Auch chronische Nierenerkrankungen, Lebererkrankungen und psychiatrische Erkrankungen steigern das Risiko eines Therapiemisserfolgs signifikant (111–114).

Diabetes mellitus gilt als genereller Risikofaktor für die Entwicklung einer PJI. Diabetes-assoziierte Faktoren wie Hyperglykämie, Hyperlipidämie und oxidativer Stress fördern zelluläre entzündliche Reaktionen und beeinträchtigten damit die Wundheilung (88). Auch eine eingeschränkte Leukozytenfunktion und mikrovaskuläre Veränderungen spielen dabei eine Rolle (88,115). Obwohl ein direkter Zusammenhang zwischen einem Infektionsrezidiv und Diabetes mellitus nach unserem derzeitigen Kenntnisstand nicht explizit untersucht wurde, erscheint es plausibel, dass die obengenannten Folgen der Erkrankung das Auftreten eines Infektionsrezidivs begünstigen.

Ein bestehender Fistelgang stellt ebenfalls einen unabhängigen Risikofaktor für ein Infektionsrezidiv dar (112,116,117). Das Vorliegen eines Fistelgangs weist häufig auf eine schon länger bestehende Infektion hin, die mit einer erschwerten Eradikation des Biofilms und häufig auch mit einer Destruktion des Weichteilmantels einhergeht. Eine kritische Weichteildeckung wiederum gilt als Risikofaktor für das Scheitern der Therapie (117). Zur Diagnostik gemäß der *EBJIS-Kriterien* wurde das Vorhandensein eines kommunizierenden Fistelgangs dokumentiert, jedoch im Verlauf nicht näher untersucht (21).

Auch zwischen dem *M-Status* und der Mortalität zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang. Eine Korrelation zwischen dem präoperativ erhobenen *CCI* und der Mortalität wird durch *Lunz et al.* und *Zmistowski et al.* bestätigt (94,102).

In der vorliegenden Studie wiesen Patienten mit mäßigen bis schweren Vorerkrankungen (*M1/M2*) ein signifikant höheres Sterberisiko auf als Patienten mit geringen oder ohne Komorbiditäten (*M0*). Diese Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen von *Lunz et al.* (102). Laut den Entwicklern der *PJI-TNM-Klassifikation* ist dieses Ergebnis von großer Bedeutung, da es die Vorhersage des Letalitätsrisikos der PJI-Patienten ermöglicht. Da es sich bei der PJI um eine lebensbedrohliche Erkrankung mit einer 10-Jahres-Mortalität von bis zu 45 % handelt, ist dies von hoher klinischer Relevanz (118,119).

Als Ursache ist beispielsweise die erhöhte Gefahr der Entwicklung einer Sepsis bei steigenden *CCI*-Werten zu nennen, die mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (94,120,121). Eine Sepsis, also eine dysregulierte Antwort des Immunsystems auf eine Infektion mit einer generalisierten Entzündung und Organdysfunktion, ist eine schwerwiegende Komplikation mit Mortalitätsraten von 10-40 % (122). Insbesondere kardiale und renale Vorerkrankungen gelten als signifikante Risikofaktoren für einen septischen Verlauf bei PJI (123).

Eine weitere Erklärung für den beobachteten Zusammenhang zwischen einer höheren Einstufung des *M-Status* und der Mortalität liegt in der häufig damit einhergehenden, reduzierten Mobilität. Eine eingeschränkte körperliche Aktivität ist nachweislich mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Eine mäßige bis hohe körperliche Aktivität hingegen reduziert diese (124). Liegt eine PJI vor, kommt es, neben einer enormen psychischen Belastung, häufig zu deutlich schlechteren funktionellen Ergebnissen, als nach einem primären Gelenkersatz. Die Lebensqualität ist dadurch deutlich eingeschränkt (125). Die Auswertung der *KATZ-ADL* und *PMS* zeigt, dass Patienten mit einem höheren *M-Status* signifikant häufiger von Immobilität betroffen waren und vermehrt auf Unterstützung im Alltag angewiesen waren. Folglich ist die erhöhte Mortalität bei Patienten mit einem höheren *M-Status* mitunter durch eine eingeschränkte Mobilität und Selbstständigkeit zu erklären.

Einen Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und dem *M-Status* weisen in dieser Studie sowohl eine Rangkorrelation nach Spearman Rho als auch eine bivariate logistische Regression nach. Patienten mit moderaten Vorerkrankungen (*M1*, *CCI* 2-3) wurden signifikant häufiger intensivmedizinisch betreut als Patienten ohne oder mit nur geringen Vorerkrankungen (*M0*).

Eine höhere Anzahl an Komorbiditäten geht mit einem höheren Risiko für peri- und postoperative Komplikationen einher, die mitunter eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich machen können. Darüber hinaus zeigen Studien, dass die Wahrscheinlichkeit für eine Revisionsoperation bei vorerkrankten Patienten höher ist als für Patienten ohne relevante

Komorbiditäten. Jede Revisionsoperation wiederum stellt ein eigenständiges Risiko für weitere Komplikationen dar, die ihrerseits eine intensivmedizinische Versorgung nach sich ziehen können (126–128). Vor diesem Hintergrund erscheint der Zusammenhang zwischen Komorbiditäten und dem Bedarf einer intensivmedizinischen Behandlung plausibel.

Als *M3* eingestufte Patienten hingegen benötigten seltener eine intensivmedizinische Behandlung als die anderen Gruppen. Diese Gruppe umfasst Patienten, die eine (erneute) Operation ablehnten, von einer Operation nicht profitiert hätten oder für die das perioperative Mortalitätsrisiko als zu hoch eingeschätzt wurde. Infolgedessen waren diese Patienten nicht den Risiken wiederholter operativer Eingriffe ausgesetzt. Dementsprechend sank die Wahrscheinlichkeit für peri- oder postoperative Komplikationen und damit die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung.

Weiter Korrelationen der Outcome-Parameter

Bei fast der Hälfte (49,7%) der Patienten überschritt die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer den Median von 42 Tagen. Ein Alter über dem Median von 70 Jahren erwies sich dabei ebenfalls als signifikanter Risikofaktor für eine verlängerte Hospitalisierung. Ein langandauernder Krankenhausaufenthalt bei Patienten mit PJI kann durch eine Vielzahl medizinischer, infektiologischer und sozialmedizinischer Faktoren bedingt sein. Lange Prothesenfreie Intervalle oder mehrfach erforderliche Revisionsoperationen im Rahmen mehrzeitiger chirurgischer Verfahren können ursächlich sein (18,57). Auch die Notwendigkeit einer intravenösen, zum Teil mehrere Wochen andauernden, Antibiotikatherapie kann wesentlich zur Verlängerung des stationären Aufenthalts beitragen (18,26). Darüber hinaus können Komplikationen wie zum Beispiel Sepsis, Wundheilungsstörungen oder thrombotische Ereignisse infolge einer längeren Immobilisation den klinischen Verlauf verzögern (31). Nicht zuletzt führt im klinischen Alltag häufig, insbesondere bei älteren Patienten, die Klärung sozialmedizinischer und organisatorischer Faktoren zu einer Verlängerung der Hospitalisierungsdauer. Hierzu zählen eine ungeklärte Wohn- oder Pflegesituation nach der Entlassung sowie die Verzögerung bei der Überleitung in rehabilitative Einrichtung, beispielsweise infolge fehlender Kapazitäten oder aufgrund spezieller Anforderungen bei komplexen Wundverhältnissen oder MRSA-Kolonisation.

Auch zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer mit dem Auftreten eines Infektionsrezidivs, mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und mit einer erhöhten Mortalität.

Patienten mit einer erneuten Infektion benötigen in der Regel eine weitere stationäre Therapie. Steigt dabei die Anzahl der benötigten Revisionsoperationen, so steigt auch die Dauer des stationären Aufenthalts. Das Mortalitätsrisiko wird dabei für eine Revisionsoperation als doppelt so hoch angegeben, wie das Risiko zu Versterben bei einer aseptischen Revisionsoperation. Kumulativ steigt dieses Risiko mit jeder Operation an (129).

Zudem lässt sich mit zunehmendem Alter eine altersbedingte Abnahme der Immunkompetenz beobachten (130,131). Bei längeren Krankenhausaufenthalten erhöht sich dabei die Exposition gegenüber nosokomialen und virulenten Organismen und damit das Risiko für Infektionen und Komplikationen, die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig machen können.

Ein präoperativ erhöhter CRP-Wert ist ein weiterer Risikofaktor für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung. Wie erläutert, sind hohe CRP-Werte mit einer akuten, fulminant verlaufenden Infektion assoziiert (105,106) und können die Entstehung einer Sepsis begünstigen (123). Beides kann die Indikation einer intensivmedizinischen Versorgung begünstigen.

Anwendbarkeit und Vergleich mit anderen Klassifikationssystemen

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Klassifikationssysteme für PJI vorgestellt, die über den Infektionszeitpunkt hinaus weitere wichtige Parameter berücksichtigen: die *McPherson-Klassifikation* und die *JS-BACH-Klassifikation* (75,77). Intra- und Interobserver-Studien zur *Mc-Pherson-Klassifikation* fehlen bisher. Daher scheint dieses Staging-System für einen direkten Vergleich ungeeignet (75).

Die *JS-BACH-Klassifikation* hingegen wurde bereits intern und extern validiert (77,132). Auch für die *PJI-TNM-Klassifikation* liegen neben dieser Arbeit verschiedene Validierungsstudien vor (82,102,133). Vorweg ist anzumerken, dass sich die Hauptziele der beiden Arbeitsgruppen hinsichtlich der Entwicklung ihrer Klassifikation unterscheiden. *Hotchen et al.* zielen darauf ab, ein Klassifikationssystem zu entwickeln, das als Triage-System fungiert, um komplexe Patienten frühzeitig spezialisierten Zentren zuzuweisen (77). Bei *Alt et al.* steht die Ableitbarkeit von Therapieempfehlungen und eine Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Arbeiten zur PJI im Fokus (82).

Analog zur vorliegenden Arbeit wurde in einer retrospektiven Untersuchung der *JS-BACH-Klassifikation* die Patientenselektion anhand der *EBJIS-Kriterien* vorgenommen. Nur Patienten, die die Kriterien für „Infektion gesichert“ erfüllten, wurden eingeschlossen. Die Rahmenbedingungen der Studien ermöglichen somit eine gute Vergleichbarkeit der Klassifikationssysteme.

Die Studienpopulation ist dabei mit 220 Patienten knapp 50 % größer (149,7 %), und insbesondere bei der durchgeführten Therapie sind deutliche Unterschiede im Patientenkollektiv erkennbar (*PJI-TNM* vs. *JS-BACH*: DAIR 34,7 % vs. 44,1 %; einzeitiger Wechsel 2,5 % vs. 15,9 %; zweizeitiger Wechsel 40,1 % vs. 38,2 %; andere Therapieoptionen: 8,1 % vs. 1,8 %). Dadurch verursachte Unterschiede bei den Outcome-Parametern Infektionsrezidiv und Mortalität sind durchaus denkbar. Zu den ursächlichen Erregern machen *Hotchen et al.* keine genaueren Angaben. Hinsichtlich der bereits besprochenen Auswirkungen verschiedener Erreger auf das Risiko eines Infektionsrezidivs oder die Mortalität wäre eine Kenntnis über die Erregerverteilung interessant.

Während die Mortalitätsrate beider Studien vergleichbar ist (*PJI-TNM*: 15,0 % vs. *JS-BACH*: 14,6 %), liegt die durch *Hotchen et al.* berichtete Infektionsrezidivrate deutlich höher als in dieser Arbeit (33,6 % vs. 19,7 %). Dieser Unterschied lässt sich möglicherweise durch den deutlich längeren Follow-up-Zeitraum (4,7 Jahre vs. 22 Monate) erklären. Dieser ermöglicht eine Erfassung späterer Infektionsrezidive. Ein „lost to follow-up“ ist einerseits durch den Übergang der Patienten in die ambulante Behandlung denkbar, andererseits durch die Vorstellung in einem anderen Krankenhaus als dem UKR bei erneutem Auftreten von Infektionssymptomen.

Die *JS-BACH-Klassifikation* unterteilt lediglich in die drei Gruppen: „unkompliziert“, „komplex“ und „begrenzte Optionen“ und erscheint damit relativ einfach. Berücksichtigt werden dabei vier Kategorien, die sich mit den Kategorien der *PJI-TNM-Klassifikation* decken. *Joint* und *Coverage of soft tissue* entsprechen dabei den unter *Tissue and implant* zusammengefassten Parametern. Die ursächlichen Erreger, *Non-human cells*, entsprechen der Kategorie *Antimicrobial options*. Die Unterteilung erfolgt hier allerdings anhand von Labortests und Resistenzprofilen der Erreger. Das Problem einer uneinheitlichen Definition von „akut“ vs. „chronisch“ bzw. „unreifer“ vs. „reifer“ Biofilm wird so umgangen. Analog zum *M-Status* bezieht sich der *Host status* auf die Komorbiditäten des Patienten. Anders als in der *PJI-TNM-Klassifikation* gibt es in der *JS-BACH-Klassifikation* jedoch keinen einheitlichen Score anhand dessen man die Patienten in „unkompliziert“ und „komplex“ einteilen kann (77). Die Einteilung unterliegt demnach der subjektiven Beurteilung des Anwenders. In einer Studie, die die

Anwendbarkeit der originalen *BACH-Klassifikation* für Osteomyelitis beurteilt, wurden dadurch beispielsweise Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder Rauchen fälschlicherweise als *H2* (komplex) anstelle von *H1* (unkompliziert) eingeordnet (134).

In der Validierungsarbeit von *Hotchen et al.* wurden signifikante Zusammenhänge zwischen allen vier Kategorien (*Joint, Antimicrobial options, Coverage of soft tissue, Host status*) und den untersuchten Ergebnisparametern (Infektionsrezidiv und Behandlungserfolg anhand des Gelenkstatus) festgestellt. Das Infektionsrezidiv wurde innerhalb der ersten 365 Tage nach der Indexoperation durch eine Studienkraft erfasst, anschließend anhand medizinischer Aufzeichnungen erhoben. Der Behandlungserfolg wurde im Rahmen des abschließenden Follow-up durch Beurteilung des Gelenkstatus definiert. Als Behandlungserfolg galt das Vorliegen einer infektionsfreien, funktionsfähigen Prothese in situ. Als Behandlungsmisserfolg wurden eine persistierende Infektion, eine Exzisionsarthroplastik, eine Amputation oder Arthrodeese, die rein konservative, antibiotische Therapie und das Versterben aufgrund einer Infektion gewertet (77). Auch eine externe Studie bestätigt Rückschlüsse anhand der *JS-BACH-Klassifikation* auf das Risiko eines Infektionsrezidivs und den Behandlungserfolg (132). In der vorliegenden Arbeit konnte der Zusammenhang zwischen der *PJI-TNM-Klassifikation* mit einem Infektionsrezidiv lediglich für den *M-Status* nachgewiesen werden. Dieser zeigt darüber hinaus eine Assoziation zur Mortalität und der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung. Zwar wurde der Gelenkstatus, wie oben beschrieben, auch in der hier vorliegenden Studie untersucht, eine gesonderte Auswertung in Hinblick auf den Behandlungserfolg erfolgte jedoch nicht.

Darüber hinaus fanden *Lunz et al.* weitere Zusammenhänge zwischen den Kategorien der *PJI-TNM-Klassifikation* und verschiedenen Ergebnisparametern. Der Zusammenhang zwischen dem *M-Status* und der Mortalität wurde bestätigt, und insbesondere für operative Faktoren konnten weitere, signifikante Zusammenhänge gezeigt werden. Dies ist für die chirurgische Versorgung der PJI und die Therapieauswahl von entscheidender Bedeutung. Es ergab sich beispielsweise ein Zusammenhang zwischen *r (Reinfection)* mit der Art des verwendeten Spacers, der Dauer der initialen operativen Behandlung und dem perioperativen Knochenverlust. Wie bereits erklärt, ergab sich auch für *T (Tissue and implant)* mit dem perioperativen Knochen- und Blutverlust und mit der Möglichkeit einer Reimplantation eine Korrelation (102). Diese Ergebnisse zeigen, dass das *PJI-TNM-Klassifikationssystem* ein gutes Werkzeug darstellt, um neben der Mortalität auch die Invasivität der Operation und die Möglichkeit der Reimplantation vorherzusagen. Für die Therapieplanung und die operative Versorgung einer PJI sind diese Faktoren von entscheidender Bedeutung. Das Ziel der Autoren

der *PJI-TNM-Klassifikation*, ein Klassifikationssystem zu entwerfen, das als zuverlässiges Instrument für therapeutische Empfehlungen und zur prognostischen Einschätzung dient (76), scheint damit erfüllt.

Eine Herausforderung bei der Entwicklung eines Klassifikationssystems für PJI liegt darin, die Balance zwischen einer umfassenden Darstellung des komplexen Krankheitsbildes und einer guten Anwendbarkeit im klinischen Alltag zu finden. Sowohl die *JS-BACH-Klassifikation* als auch die *PJI-TNM-Klassifikation* verfolgen einen ganzheitlichen Ansatz, indem sie infektiologische, patienten- und gelenkspezifische Faktoren berücksichtigen. Dadurch soll eine differenzierte Einschätzung des Patienten und damit eine individuelle Therapieentscheidung ermöglicht werden (76,77). Die *PJI-TNM-Klassifikation* mag durch die detaillierten Codes auf den ersten Blick kompliziert und schwer anwendbar erscheinen. Sie wurde jedoch in Anlehnung an die bekannte und etablierte onkologische *TNM-Tumorklassifikation* entwickelt. Diese findet weltweit in verschiedenen Fachbereichen breite Anwendung und stellt somit ihre Praxistauglichkeit unter Beweis (76,78). Um eine Verwechslung mit der Tumorklassifikation zu vermeiden, wird jedem Code das Präfix *PJI-TNM* vorangestellt (82).

Ein wesentlicher Vorteil dieser feingliedrigen Codes besteht darin, dass sich hieraus unmittelbar Informationen über die PJI-Erkrankung ablesen lassen. Bei der Unterteilung in Oberkategorien, wie in der *JS-BACH-Klassifikation* vorgeschlagen, ist das nicht möglich, wenngleich diese Klassifikation auf den ersten Blick einfacher erscheinen mag.

Alt et al. definieren für jede Unterkategorie der Klassifikation klare Kriterien (79), wodurch der Interpretationsspielraum reduziert und das Risiko einer Fehleinordnung minimiert wird. Vergleicht man z.B. die vorliegenden Komorbiditäten, so erfolgt für den *Host status* die Unterteilung in „Fitter Patient/Komorbiditäten gut kontrolliert“, „schwere Komorbiditäten/schlecht kontrolliert/Reinfektion“ oder „Ablehnung der Therapie/nicht geeignet für eine Operation“ (Abb.: 4) (77). Im Gegensatz dazu bietet die Einteilung mittels *CCI* für *Morbidity* eine feste Struktur, die bei korrekter Anwendung die richtige Einordnung aller Patienten ermöglicht (82).

Dennoch schlagen *Lunz et al.* vor, den *CCI* durch die *ASA-Klassifikation* (*American Society of Anaesthesiologists*) zu ersetzen, da diese Klassifikation weltweit am häufigsten zur Beurteilung von Komorbiditäten eingesetzt wird. Die *ASA-Klassifikation* wird in der Regel präoperativ durch den Anästhesisten erhoben und steht damit automatisch auch zur präoperativen Klassifizierung der PJI zur Verfügung. Sie werde zudem routinemäßig im Rahmen vieler nationaler Endoprothesenregister zur Erfassung der Komorbiditäten erhoben. Die *ASA-*

Klassifikation habe dabei, laut *Lunz et al.*, eine vergleichbare Prognosefähigkeit für PJI wie der *CCI* (93). Die *ASA-Klassifikation* wurde allerdings nicht speziell dazu entwickelt, Risikofaktoren einer PJI oder orthopädischer Operationen zu identifizieren, sondern soll Anästhesisten als standardisierte, leicht anwendbare Methode zur Beurteilung des physiologischen, präoperativen Zustandes chirurgischer Patienten dienen. Sie bietet ein nützliches, valides Werkzeug mit einer hohen Vorhersagegenauigkeit bezüglich perioperativer Risiken und des postoperativen Ergebnisses bzw. der postoperativen Mortalität. Wichtig ist dabei, dass die *ASA-Klassifikation* allein nicht ausreicht, um die oben genannten Risiken vorherzusagen. Weiter Faktoren, unter anderem das Patientenalter, die Operationsdauer oder der Bedarf an Blutprodukten sind für eine zuverlässige Risikobewertung zu berücksichtigen (135). Zudem weist die *ASA-Klassifikation* eine hohe Interrater-Variabilität auf. Metaanalysen ergaben für den Score eine Sensitivität bzw. Spezifität von gerade einmal 74 % bzw. 67 %. Insbesondere bei Anwendung des Klassifikationssystems zu Zwecken, zu denen die Klassifikation nicht entwickelt wurde, waren die Interrater-Inkonsistenzen noch erheblicher. So unterschieden sich beispielsweise die Klassifizierungsergebnisse zwischen Anästhesisten und Nicht-Anästhesisten deutlich (136). Für die Beurteilung der Komorbiditäten im Rahmen der *PJI-TNM-Klassifikation* ist die Tauglichkeit der *ASA-Klassifikation* damit eher fraglich. Als Klassifikationssystem aus dem Fachbereich der Anästhesie dient es primär der Abschätzung des perioperativen Risikos und der operativen Entscheidungsfindung. Für differenzierte Langzeitprognosen bezüglich des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten ist sie jedoch nur eingeschränkt geeignet.

Auch der *CCI* ist kein spezifischer Risiko-Score für PJI, sondern wurde zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos in Abhängigkeit von den vorliegenden Komorbiditäten entwickelt. Die prädiktive Validität des *CCI* bezüglich der Langzeitmortalität wurde mittlerweile in zahlreichen Studien mit verschiedensten Patientenkohorten und anhand vieler verschiedener Krankheitsbilder bestätigt (137). Auch für Ergebnisse bei muskuloskelettalen Infektionen und orthopädischen Operationen konnte der *CCI* bereits gute Ergebnisse aufweisen (110). Betrachtet man allerdings die in der Literatur genannten, wesentlichen Risikofaktoren für PJI, werden neben der Anzahl an Revisionsoperationen unter anderem Nikotinabusus, ein hohes Lebensalter und Diabetes mellitus beschrieben (9,13,45,52,76,80,103–106). Das PJI-Risiko bei Diabetes-Patienten sei sieben Mal so hoch wie bei Nicht-Diabetikern (107). Auch ein adipöser Ernährungszustand, einhergehend mit einem erhöhten BMI gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer PJI, da im Vergleich zu normalgewichtigen Patienten meist deutlich

mehr Komorbiditäten und ein reduziertes Immunsystem vorliegen. Das PJI-Risiko steigt bereits ab einem BMI ≥ 30 kg/m² (Adipositas Grad I) (109) um den Faktor 1,9, ab BMI ≥ 35 kg/m² (Adipositas Grad II) (109) sogar um das 2 bis 6-fache an (80). Zudem ist die Operationsdauer häufig länger (45,52,80,82,104,105,108) und die postoperative Wundheilung aufgrund eines minderperfundierten Subkutangewebes schlechter (81,104). Von den genannten Risikofaktoren erfasst der *CCI* lediglich Diabetes mellitus. Die Folge könnte eine fehlerhafte Einstufung des *M-Status* für PJI-Patienten sein, wenn diese Patienten Komorbiditäten aufweisen, die der *CCI* nicht erfasst (75).

Für die Erfassung des *M-Status* wird der *CCI* in seiner ursprünglichen Form verwendet (82). Diese wurde im Jahr 1987 entwickelt und entspricht folglich nicht mehr dem aktuellen Stand des medizinischen Fortschritts. Eine Aktualisierung des *CCI* bezüglich Krankheiten, für die sich die medizinische Versorgung und Behandlung maßgeblich verbessert hat und deren Auswirkung auf die Mortalität heutzutage folglich geringer ist, erfolgte bisher nicht. So wird eine AIDS-Erkrankung weiterhin mit der höchsten Punktzahl (sechs Punkten) gewichtet, obwohl Patienten eine HIV-Infektion durch die hochaktive antiretrovirale Therapie heutzutage nur noch selten zur AIDS-Erkrankung fortschreitet, es seltener zur Entwicklung opportunistischer Infektionen kommt und die Gesamtmortalität Betroffener deutlich gesunken ist (138). Auch in der Therapie anderer chronischer Erkrankungen oder Tumorerkrankungen reduzieren medizinische Fortschritte und die Entwicklung neuer Medikamente die Mortalität (139). Eine Neubewertung der Gewichtung dieser Krankheiten und die Anpassung des *CCI* ist notwendig, um eine adäquate Prognosefähigkeit des *CCI* bezüglich der Mortalität weiterhin sicherzustellen (138).

Weder die von Lunz *et al.* vorgeschlagene *ASA-Klassifikation* noch der bisher in der *PJI-TNM-Klassifikation* verwendete *CCI* stellen ein optimal geeignetes Instrument zur Bewertung des *M-Status* dar. Für die Bewertung der Komorbiditäten bei PJI wäre ein spezifischer Risiko-Score wünschenswert (75). Dieser sollte auf einer systematischen Analyse aller bekannten Risikofaktoren für die Entstehung einer PJI basieren und in deren Gewichtung das tatsächliche Risiko für PJI berücksichtigen. Dennoch zeigten die zuvor genannten Zusammenhänge, dass sich klinisch wichtige Rückschlüsse anhand des mittels *CCI* erhobenen *M-Status* auf die Mortalität und das Risiko der Entwicklung eines Infektionsrezidivs ziehen lassen. Zudem überzeugt er durch eine leichte Anwendbarkeit und erwies sich bereits für andere muskuloskelettale Infektionen als nützlich. Bis ein PJI-spezifischer Risiko-Score entwickelt wird, erscheint der *CCI* somit weiterhin für die Erhebung des *M-Status* geeignet. Diese Meinung teilen auch die Autoren der *PJI-TNM-Klassifikation* (110).

Vergleicht man Studien zur Intra- und Interobserver-Qualität der beiden Klassifikationssysteme, ergeben sich für die *PJI-TNM-Klassifikation* trotz der klareren Einordnungskriterien geringere Übereinstimmungswerte als für die *JS-BACH-Klassifikation* (77,83). Eine Erklärung wiederum bietet die Einfachheit dieses Klassifikationssystems mit nur drei Kategorien („unkompliziert“, „komplex“, „begrenzte Optionen“) (83). Um die Interobserver-Übereinstimmung der *PJI-TNM-Klassifikation* zu verbessern, wäre eine Vereinfachung der Kategorien mit einer Reduktion der Unterkategorien (z.B. auf *T0/I/2*) denkbar (83). Vermutlich müsste man dann allerdings in der exakten Darstellung des heterogenen Krankheitsbildes Abstriche machen.

Lunz et al. hingegen schlagen vor, die Klassifikation um die Variable *p* (*Prothesis*) zu erweitern und damit *Tissue and implant* in zwei Kategorien aufzuteilen. Ziel wäre es, den signifikanten Einfluss der Prothesenart auf die Invasivität der Operation und Operationsergebnisse hervorzuheben. Für die Variable *p* konnten signifikante Korrelationen zur Art des Spacers, dem spacerfreien Intervall und dem operativen Knochen- und Blutverlust gezeigt werden (102).

Ein weiterer Parameter macht die Klassifikation noch komplizierter. Da die Berücksichtigung von beispielsweise Megaprothesen in der Klassifikation sinnvoll erscheint, wäre laut Alt et al. eine Erweiterung von *T* um eine Unterkategorie „*c: Megaprothese*“ durchaus denkbar (118).

Kienzle et al. kritisieren, die Klassifikation würde wichtige Faktoren, wie die Früherkennung und auch die klinische Präsentation des Patienten zum Zeitpunkt der PJI-Diagnose, nicht hinreichend berücksichtigen - Faktoren, die den Therapieverlauf maßgeblich beeinflussen. Als Verbesserungsvorschlag solle eine Erweiterung beispielsweise um ein „*s*“ bei vorliegender Sepsis erfolgen (133). Das Vorliegen einer Sepsis bei PJI-Patienten geht mit einem erhöhten Ressourcenverbrauch bezüglich einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer, einem höheren Bedarf intensivmedizinischer Betreuung sowie zusätzlichen chirurgischen Eingriffen einher. Die Mortalität ist ebenfalls erhöht (123).

Auch die Autoren selbst diskutierten bereits eine Erweiterung der Klassifikation. Analog zum *Grading* der *TNM-Tumorklassifikation* könnte man beispielsweise die histologische Diagnostik miteinbeziehen und so zwischen aseptischen und septischen Lockerungen unterscheiden. Zunächst erscheine es jedoch sinnvoll, den Fokus auf die therapeutischen Konsequenzen der Hauptkategorien *T*, *N* und *M* zu legen, um einen guten Kompromiss zwischen Komplexität und Anwendbarkeit in der klinischen Praxis gewährleisten zu können (82).

Für eine reibungslose, einfache Anwendung der *PJI-TNM-Klassifikation* im schnelllebigen Klinikalltag wurde bereits die Beta-Version einer Schulungs-App entwickelt. Über

vergleichbare Apps für andere Klassifikationssysteme liegen uns derzeit keine Informationen vor. Die App leitet den Anwender schrittweise durch die einzelnen Kategorien der Klassifikation. Die Anwendung wird dadurch erheblich erleichtert und der Zeitaufwand zur Bestimmung des *PJI-TNM-Status* deutlich reduziert. Für die praktische Anwendung zeigen sich mit und ohne Schulungs-App vergleichbare Ergebnisse in der Intra- und Interobserver-Zuverlässigkeit (83). Somit erscheint der Einsatz einer solchen App sinnvoll, um die Anwendung der anfangs kompliziert wirkenden Klassifikation zu vereinfachen.

Es zeigt sich, dass die *PJI-TNM-Klassifikation* die Komplexität des Krankheitsbildes in vielen Aspekten umfassend abbildet, indem sie in den vier Kategorien (*rTNM*) zahlreiche relevante Faktoren berücksichtigt. Hinsichtlich der vier untersuchten Outcome-Parameter, Infektionsrezidiv, Mortalität, Intensivaufenthalt, ergaben sich in dieser Arbeit lediglich für die Kategorie *Morbidity* signifikante Zusammenhänge. Für die Kategorien *Tissue and implant conditions* und *Non-human cells* konnten diese nicht nachgewiesen werden. Mögliche Ursachen hierfür wurden bereits diskutiert. Allerdings konnten *Lunz et al.* für den *T-Status* wichtige Zusammenhänge zu operationsbezogenen Faktoren feststellen (102). Gerade mit dem Ziel, Therapievorschlüsse aus der *PJI-TNM-Klassifikation* abzuleiten, sind diese Zusammenhänge und die sich daraus ergebenden Rückschlüsse von Bedeutung. Folglich erscheint es sinnvoll, in einer nächsten Studie solche operationsbezogenen Faktoren ebenfalls zu erheben.

Die Prognosefähigkeit der *PJI-TNM-Klassifikation* hängt maßgeblich mit den vier untersuchten Outcome-Parametern zusammen. Diese Informationen ermöglichen für jeden PJI-Patienten die individuelle Bewertung, wie sinnvoll die Anwendung einer bestimmte Therapiemethode erscheint und wie hoch das individuelle Risiko eines Therapieversagens ist. Aussagen zu diesen Outcome-Parametern für die untersuchte Patientenkohorte waren lediglich für den *M-Status* möglich. Die Unterteilung des *M-Status* anhand des *CCI* erfasst Risikofaktoren für die PJI nur unzureichend. Die Entwicklung eines PJI-spezifischen Risiko-Scores wäre wünschenswert. Derzeit stellt die *PJI-TNM-Klassifikation* hinsichtlich der vorliegenden Patientenkohorte somit ein gutes, wenngleich kein optimales Klassifikations- bzw. Prognosesystem dar. Letztlich handelt es sich in dieser Arbeit aber um eine monozentrische Studie mit einer Größe von 147 Patienten. Die Anwendung dieses Studiendesigns auf eine weitaus größere, multizentrische Patientenkohorte kann helfen, die fehlenden Zusammenhänge nachzuweisen und damit die Aussagekraft der *PJI-TNM-Klassifikation* bestätigen.

Limitationen und Ausblick

Diese Arbeit weist einige Limitationen auf. Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie, deren Patientenkollektiv sich auf nur eine Klinik (UKR) beschränkt. Mit 147 eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine mittelgroße Studienpopulation.

Es wurden nur Patienten eingeschlossen die gemäß den *EBJIS-Kriterien* als „Infektion gesichert“ eingeordnet wurden. So wurde sichergestellt, dass die Validierung des Klassifikationssystems anhand bestätigter PJI-Fälle erfolgte. PJI-Patienten die als „Infektion wahrscheinlich“ eingestuft wurden, wurden so möglicherweise übersehen. Gleichzeitig gelang durch die bewusste Entscheidung, nur gesicherte PJI-Fälle einzuschließen, eine höhere interne Validität. Aussagen über Zusammenhänge und Effekt wurden so nicht durch Unsicherheiten in der Falldefinition beeinträchtigt.

Die Datenerhebung und *PJI-TNM-Klassifizierung* der einzelnen Fälle erfolgten hier nur durch eine Person. Eine Aussage über die Interobserver-Zuverlässigkeit ist in dieser Arbeit folglich nicht möglich. Diese wurde jedoch bereits anhand einer kleineren Patientenkohorte mit insgesamt 20 Fällen durch zehn verschiedene, fachkundige Kliniker getestet. Dabei wurde eine Klassifizierungsgenauigkeit von 70,8 % bis zu 94,8 % erreicht. Eine korrekte Anwendung durch geschulte Ärzte der Unfallchirurgie und Orthopädie zeigt sich damit als bestätigt (83). Durch die Klassifizierung der Patientenkohorte durch nur eine Person konnte zudem eine einheitliche Anwendung der Kriterien sichergestellt werden. Folglich konnte eine hohe interne Konsistenz erreicht werden.

Jede Unterkategorie der *PJI-TNM-Klassifikation* war in unserer Patientenkohorte vertreten und mit insgesamt 130 verschiedenen Codes wurde die Heterogenität der PJI gut widerspiegelt. Aufgrund der kleinen Gesamtkohorte wurden allerdings einige Unterkategorien zu klein, um sinnvolle Berechnungen durchzuführen. Diese Gruppen wurden zusammengefasst. Erneute Berechnungen anhand einer größeren Patientenkohorte erscheinen sinnvoll, um auch für die Untergruppen (*a*, *b*, *c*) Aussagen über Zusammenhänge und Vorhersagewerte treffen zu können.

Eine weitere Limitation besteht im retrospektiven Studiendesign, welches möglicherweise in einer inkompletten Datenerhebung resultierte. Dies zeigte sich zum Beispiel darin, dass Patienten bzw. deren Angehörige in nur 44,2 % der Fälle telefonisch erreichbar oder zu einer Auskunft bereit waren. Obwohl die Antwortrate nicht vollständig zufriedenstellend erscheint, bewegt sie sich im Bereich ähnlicher Studien die zur Datenerhebung ebenfalls eine direkte

Patientenbefragung durchführten (77,95,140). Als Folge dieser inkompletten Datenerhebung war der sichere Ausschluss eines Infektionsrezidivs im Nachhinein nicht bei allen Patienten möglich. Auch eine erneute PJI-Behandlung in einem anderen Krankenhaus oder ein Übergang in die ambulante Versorgung sind denkbar. Zudem musste in der retrospektiven Datenanalyse auf die vorhandenen Operationsberichte und Arztbriefe zurückgegriffen werden. Fehlende Angaben z.B. zu einer Implantatlockerung, zur Prothesenart oder den Komorbiditäten könnten zu einer Verfälschung der Klassifizierung geführt haben.

Des Weiteren war es nicht möglich alle bekannten Risikofaktoren für PJI zu berücksichtigen. Da eine retrospektive Erhebung nicht vollständig möglich war, fehlen unter anderem Daten zu BMI bzw. Adipositas und dem Rauchen. Es handelt sich um Risikofaktoren für eine PJI, die mit einem schlechteren funktionellen Ergebnis verknüpft sind (115,141). Diese Faktoren in eine solche Studie einzubeziehen wäre demnach sinnvoll und wichtig.

Da es sich bei der Unfallchirurgie des UKR um ein spezialisiertes Zentrum mit einer Sektion für Infektionschirurgie handelt, ist es denkbar, dass ein größerer Anteil an sehr komplexen PJI-Fällen eingeschlossen wurde. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Gleichzeitig wurden überwiegend Knie- und Hüft-PJIs eingeschlossen, während nur neun Fälle von Schulter-PJI eingeschlossen wurden. Eine uneingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit sollte daher noch einmal überprüft werden.

Für die Zukunft ist eine prospektive, multizentrische Studie mit einer größeren Patientenkohorte geplant, um die *PJI-TNM-Klassifikation* anhand eines größeren Datenpools zu validieren.

Mit einer größeren, multizentrischen Kohorte soll es gelingen, ein noch realistischeres Bild der PJI-Patienten abzubilden. Auch epidemiologische Einflüsse könnten so minimiert bzw. umgangen werden, und bei ausreichender Kohortengröße ermöglicht dies auch, Zusammenhänge der einzelnen Untergruppen (*a*, *b*, *c*) zu berechnen.

Neben einer strukturierten Langzeitbeobachtung und damit der Möglichkeit, langfristige Ergebnisse zu erheben, liegt der Vorteil eines prospektiven Studiendesigns auch in der systematischen Erfassung vorab definierter Daten. Risikofaktoren wie das Rauchen und Adipositas könnten so bei allen Patienten miterfasst werden. Auch eine retrospektive Verzerrung durch die Unvollständigkeit von Daten kann vermieden werden.

Im Anschluss sollen Empfehlungen zu Therapieregimen in Abhängigkeit von der Klassifikation erarbeitet werden und gegebenenfalls eine Optimierung der Klassifikation stattfinden.

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Die periprothetische Gelenkinfektion (PJI) stellt eine schwerwiegende Komplikation nach dem primären Gelenkersatz dar. Sie tritt nach etwa 0,5-2,6 % dieser Operationen auf. Derzeit existiert kein allgemein anerkanntes System, um dieses komplexe Krankheitsbild zu klassifizieren. In dieser Studie wird die *PJI-TNM-Klassifikation (Tissue and implant conditions, Non-human cells, Morbidity)* nach *Alt et al.* hinsichtlich der klinischen Anwendbarkeit und der Vorhersagefähigkeit klinischer Ergebnisse bewertet. Im Fokus stehen die Outcome-Parameter: Infektionsrezidiv, Mortalität, Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung und eine lange Krankenhausaufenthaltsdauer

Methoden: Es wurde eine retrospektive Kohortenstudie mit Patienten durchgeführt, die zwischen 2005 und 2020 aufgrund einer PJI am Universitätsklinikum Regensburg behandelt wurden. Einschlusskriterium war die Erfüllung der *EBJIS*-Kriterien einer gesicherten Infektion. Es wurden demografische Daten, die Symptombdauer, das mikrobiologische Erregerspektrum, CRP-Werte, die Therapieform, Krankenhausaufenthalte, Komorbiditäten, das Auftreten eines Infektionsrezidivs sowie die Mortalität erfasst. Anschließend erfolgte die Klassifikation der Patienten gemäß der *PJI-TNM-Klassifikation*. Statistische Zusammenhänge wurden mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Spearman'scher Rangkorrelation analysiert. Die Risikoanalyse für die Outcome-Parameter erfolgte anhand binär logistischer bzw. Cox-Regression. Funktionelle, patientenbezogene Ergebnisse (*KATZ-ADL*, *PMS*) wurden telefonisch erhoben.

Ergebnisse: 147 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, der mediane Follow-up-Zeitraum lag bei 22 Monaten (*IQR*: 7,0-61,0). Ein gesichertes Infektionsrezidiv trat bei 19,7 % auf. Ein signifikant erhöhtes Risiko hierfür bestand bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen (*M2*, *CCI* > 4; HR 2,84; 95 %-CI 1,17-6,90; p 0,021) sowie bei verlängertem Krankenhausaufenthalt (> 42 Tage; HR 2,34; 95 %-CI 1,09-5,02; p 0,029). Die Gesamtmortalität betrug 15,0 %. Sie war bei Patienten mit mäßigen (*M1*, *CCI* 2-3; HR 4,11; 95 %-CI 1,20-14,69; p 0,030) und schweren Vorerkrankungen (HR 4,04; 95 % CI 1,21-13,5; p 0,023) sowie bei längerer Hospitalisierung (HR 2,80; 95 %-CI 1,14-6,93; p 0,025) signifikant erhöht. Ein erhöhtes Risiko für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung bestand bei Patienten mit mäßigen Vorerkrankungen (OR 2,37; 95 %-CI 1,05-5,36; p 0,037), hohem CRP-Wert (OR 2,47; 95 %-CI 1,24-4,89; p = 0,010) und bei einer verlängerter Krankenhausaufenthaltsdauer (OR 2,79; 95%-CI 1,43-5,44; p 0,003).

Fazit: Die *PJI-TNM-Klassifikation* bildet die Komplexität des Krankheitsbildes umfassend ab, indem sie in den vier Kategorien (*rTNM*) eine Vielzahl relevanter Faktoren berücksichtigt. Insbesondere die Kategorie *M (Morbidity)* zeigte sich als starker Prädiktor für die untersuchten Outcome-Parameter. Für die Kategorien *Tissue and implant conditions* sowie *Non-human cells* ließ sich kein signifikanter Zusammenhang mit den klinischen Endpunkten feststellen. Derzeit basiert die Einteilung des *M-Status* auf dem *CCI*, einem allgemeinen Komorbiditätsscore, der nicht spezifisch auf die Risikostratifizierung bei PJI ausgerichtet ist und somit keine optimale Grundlage für diese Kategorie darstellt. Die Erarbeitung eines PJI-spezifischen Scores wäre wünschenswert. Zur Bewertung der prognostischen Relevanz der *PJI-TNM-Klassifikation* und ihrer Weiterentwicklung bedarf es zudem einer multizentrischen Validierungsstudie mit einer größeren Patientenkohorte, um aufbauend darauf eine optimierte Klassifikation zu entwickeln und Therapieregime ableiten zu können.

ABSTRACT

Background: Periprosthetic joint infection (PJI) is a devastating complication after arthroplasty. It occurs in around 0.5-2.6 % of cases. There is currently no common accepted system for classifying this complex clinical picture. This study evaluates the *PJI-TNM classification* (*Tissue and implant conditions, Non-human cells, Morbidity*) according to *Alt et al.*, with regard to its clinical applicability and ability to predict clinical outcomes. It focusses on the outcome parameters: infection recurrence, mortality, need for intensive care treatment and length of hospitalisation.

Methods: A retrospective cohort study was conducted involving patients treated for PJI at University Hospital Regensburg between 2005 and 2020. Patients were included if they fulfilled the *EBJIS*-criteria for a confirmed infection. The following data were recorded: demographic data, duration of symptoms, microbiological pathogen spectrum, CRP values, type of therapy, hospital stays, comorbidities, occurrence of infection recurrence and mortality. The patients were then classified according to the *PJI-TNM-classification*. Statistical correlations were analysed using chi-squared and Spearman's rank correlation tests. Risk analyses of the outcome parameters was performed using binary logistic or Cox regression. Functional, patient-related results (*KATZ-ADL, PMS*) were collected via telephone.

Results: A total of 147 patients met inclusion criteria, the median follow-up-period was 22 months (*IQR*: 7.0-61.0). A confirmed recurrence of infection occurred in 19.7 % of patients. This was significantly more prevalent in patients with severe pre-existing conditions (*M2, CCI* > 4; HR 2.84; 95 %-CI 1.17-6.90; p 0.021) and with prolonged hospitalisation (> 42 days; HR 2.34; 95 %-CI 1.09-5.02; p 0.029). The overall mortality rate was 15.0 %. This was significantly higher in patients with moderate (*M1, CCI* 2-3; HR 4.11; 95 %-CI 1.20-14.69; p 0.030) or severe pre-existing conditions (HR 4.04; 95 %-CI 1.21-13.5; p 0.023), as well as in those with prolonged hospitalisation (HR 2.80; 95 %-CI 1.14-6.93; p 0.025). Patients with moderate pre-existing conditions (OR 2.37; 95% CI 1.05-5.36; p 0.037), high CRP (OR 2.47; 95% CI 1.24-4.89; p = 0.010) and prolonged hospitalisation (OR 2.79; 95% CI 1.43-5.44; p 0.003) were at an increased risk of requiring intensive care treatment.

Conclusion: The *PJI-TNM-classification* provides a comprehensive reflection of the complex clinical picture of PJI, addressing a large number of relevant factors across its four categories (*rTNM*). Category *M* (*Morbidity*) proved to be a particularly strong predictor of the analysed outcome parameters. However, no significant correlation was found with the clinical

outcome-parameters for the categories *Tissue and implant conditions* and *Non-human cells*. Currently, *M-Status* is categorised using the *CCI*, a general comorbidity score not specifically designed for risk stratification in PJI. Accordingly it is not an optimal basis for this category. Therefore, it would be desirable to develop a PJI-specific score. In order to evaluate the prognostic relevance of the *PJI-TNM-classification* and facilitate its further development, a multicentre validation study involving a larger patient cohort is required in order to optimise the classification and derive treatment regimes.

ANHANG

Abkürzungen

A

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASA	American Society of Anaesthesiologists

B

BMI	Bodymass Index
-----	----------------

C

CI	Konfidenzintervall
CCI	Charlson-Komorbiditätsindex
CNS	Koagulasenegative Staphylokokken
CRP	C-reaktives Protein

D

d	Tage
DAIR	Debridement, antibiotics and implant retention

E

EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
EPRD	Endoprothesenregister
EPS-Matrix	Exopolysaccharid-Matrix
ESR	Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit

H

HR	Hazard-Ratio
----	--------------

I

ICU	Intensivstation
IQR	Interquartilsbereich

J

J	Jahre
JS-BACH	Joint, Bone involvement, antimicrobial options, Coverage of soft tissue, Host status

K

KATZ-ADL	Katz Index of Independence in Activities of Daily Living
KH	Krankenhaus

M

M	Mittelwert
Max.	Maximum
Min.	Minimum
Mon.	Monate
MRGN	Multiresistente gramnegative Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MSIS	Musculoskeletal Infection Society
MSSA	Methicillin-sensibler <i>Staphylococcus aureus</i>

O

OR	Odds-Ratio
----	------------

P

p	p-Wert
ρ	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PJI	Periprosthetic joint infection
PJI-TNM	Periprosthetic joint infection – Tissue and implant, Non-human cells, Morbidity
PMN	Polymorphkernige Zellen
PMS	Parker Mobility Score
PMMA	Polymethylmethacrylat

S

SD	Standardabweichung
spp.	Species

T

TEP	Totalendoprothese
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen

U

UKR	Universitätsklinikum Regensburg
-----	---------------------------------

V

VRE	Vancomycin-resistente Erreger
-----	-------------------------------

W

W	Wochen
WBC	White blood cells

Tabellen

Tabelle 1 Übersicht demografischer Daten und Charakteristika des gesamten Patientenkollektivs für n = 147.	30
Tabelle 2 Anzahl der Patienten mit einer Reinfektion zum Zeitpunkt der PJI-Diagnose für n = 147 (100%) Patienten. In Klammern: anteilmäßige Verteilung der vorherigen Infektion bezogen auf alle mit <i>r</i> klassifizierten Patienten für n = 29 (100%).	31
Tabelle 3 Patientencharakteristika für n = 147 Patienten unterteilt nach <i>r</i> (<i>Reinfektion</i>).	32
Tabelle 4 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach <i>r</i> (<i>Reinfektion</i>).	32
Tabelle 5 Zuordnung für <i>T</i> (<i>Tissue and implant conditions</i>) nach Stabilität des Gelenks und Zustand des umgebenden Weichteilgewebes für n = 147 Patienten.	33
Tabelle 6 Patientencharakteristika für n = 147 Patienten unterteilt nach <i>T</i> (<i>Tissue and implant conditions</i>).	34
Tabelle 7 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach <i>T</i> (<i>Tissue and implant conditions</i>).	34
Tabelle 8 Unterteilung des Patientenkollektivs mit n = 147 Patienten anhand von <i>N</i> (<i>Non-human cells</i>).	35
Tabelle 9 Patientencharakteristika unterteilt nach <i>N</i> (<i>Non-human cells</i>) für n = 147 Patienten.	36
Tabelle 10 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach <i>N</i> (<i>Non-human cells</i>).	37
Tabelle 11 Häufigkeitsverteilung für n = 147 Patienten unterteilt nach <i>M</i> (<i>Morbidity</i>).	37
Tabelle 12 Patientencharakteristika unterteilt nach <i>M</i> (<i>Morbidity</i>) für n = 147 Patienten.	39
Tabelle 13 Hospitalisierung, Mortalität und Infektionsrezidivrate unterteilt nach <i>M</i> (<i>Morbidity</i>).	39
Tabelle 14 Prävalenz der mittels <i>CCI</i> (<i>Charlson-Comorbidity-Index</i>) untersuchten Komorbiditäten für n = 147 Patienten. Mehrfachprävalenzen sind dabei möglich.	40
Tabelle 15 Erregerverteilung in einem Patientenkollektiv von n = 147 Patienten.	42
Tabelle 16 Erregerkombinationen für n = 29 polymikrobielle Infektionen. Eine polymikrobielle Infektion liegt vor, bei Nachweis von ≥ 2 Erreger in der PJI-Diagnostik. Die Auflistung erhebt Anspruch auf Vollständigkeit.	42
Tabelle 17 Verteilung der initialen Therapiestrategie bei n = 147 (100 %) Patienten.	43
Tabelle 18 Werte des <i>KATZ-ADL</i> (0 = „vollständige Abhängigkeit/very dependent“; 6 = „keine Hilfe benötigt/very independent“) und des <i>Parker Mobility Score</i> (0 = "komplette Immobilität"; 9 = "kompletter Mobilitätsverlust") bei n = 65 Patienten, bei diesen konnten die Scores im Follow-up telefonisch erhoben werden.	45
Tabelle 19 Einfluss der untersuchten Variablen auf das Auftreten eines Infektionsrezidivs nach bereits abgeschlossener Primärtherapie einer PJI.	46
Tabelle 20 Einfluss der untersuchten Variablen auf die Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs. Insgesamt beträgt die Mortalität bei n = 22 (15,0 %).	50
Tabelle 21 Risikoanalyse für die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung mittels binär logistischer Regression.	54

Tabelle 22 Einfluss der untersuchten Variablen auf eine Krankenhausaufenthaltsdauer über dem Median von 42 Tagen.	55
--	----

Abbildungen

Abbildung 1 Diagnosekriterien gemäß der <i>European Bone and Joint Infection Society</i> 2021, welche als Diagnosestandard für diese Studie dienen (21).	6
Abbildung 2 PJI-Klassifikationssystem gemäß Tsukayama et al. (71,73).	14
Abbildung 3 Klassifikationssystem nach McPherson et al (75).	15
Abbildung 4 Die <i>JS-BACH-Klassifikation</i> für PJI (77).	16
Abbildung 5 Übersicht über die <i>PJI-TNM-Klassifikation</i> nach Alt et al (79).	17
Abbildung 6 Der <i>Charlson-Comorbidity Index (CCI)</i> mit den verschiedenen Krankheitskategorien. Eine Summe der Gesamtpunktzahl erlaubt eine Schlussfolgerung über die Schwere der Krankheit des Patienten. In der <i>PJI-TNM-Klassifikation</i> wird diese unter <i>M = Morbidity</i> angegeben (79,82,83).	19
Abbildung 7 Der <i>KATZ-ADL</i> zur Einschätzung der Funktionsfähigkeit bzw. Hilfsbedürftigkeit der Patienten im Alltag (84).	24
Abbildung 8 Der <i>Parker Mobility Score</i> zur Beurteilung der Mobilität der Patienten (86). ...	24
Abbildung 9 Auswahlschema und Outcome des Patientenkollektivs der Studie.	28
Abbildung 10 Unterteilung des Patientenkollektivs in Patienten ohne und Patienten mit vorausgegangener PJI (positiver <i>r-Status</i>).	31
Abbildung 11 Häufigkeitsverteilung für <i>T (Tissue and implant conditions)</i> nach Stabilität des Gelenks und Zustand des umgebenden Weichteilgewebes für n = 147 Patienten.	33
Abbildung 12 Häufigkeitsverteilung der n = 147 Patienten, unterteilt nach Unterkategorien für <i>N (Non-human cells)</i>	36
Abbildung 13 Häufigkeitsverteilung der n = 147 Patienten für die Unterkategorien von <i>M (Morbidity)</i> anhand der Komorbiditäten mittels <i>CCI</i>	38
Abbildung 14 Graphische Darstellung der Erregerverteilung für n = 147 Patienten.	41
Abbildung 15 Wahl der Sekundärtherapie bei Auftreten eines Infektionsrezidivs (n = 36) nach Versagen der primären Therapie. Das Infektionsrezidiv wurde bei n = 29 Patienten gesichert diagnostiziert, bei den übrigen n = 7 Patienten konnte das Infektionsrezidiv nicht gesichert werden, wurde aber dennoch als solches behandelt.	44
Abbildung 16 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>r (Reinfektion)</i> . Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	48
Abbildung 17 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>T (Tissue and implant conditions)</i> . Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	48
Abbildung 18 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>N (Non-human cells)</i> . Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	49

Abbildung 19 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Infektionsrezidiv“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>M</i> (<i>Morbidity</i>). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	49
Abbildung 20 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>r</i> (<i>Reinfektion</i>). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	52
Abbildung 21 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>T</i> (<i>Tissue and implant conditions</i>). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	52
Abbildung 22 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>N</i> (<i>Non-human cells</i>). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	53
Abbildung 23 Risikoanalyse mittels Cox Regression für das Ereignis „Versterben“ nach abgeschlossener Primärtherapie mit dem Einflussfaktor <i>M</i> (<i>Morbidity</i>). Der Übersichtlichkeit halber wurde das Zeitintervall auf einen Follow-up-Zeitraum von 24 Monaten gekürzt.	53

Anmerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Promotion ausschließlich die männliche Form verwendet. Die Autorin dieser Arbeit weist darauf hin, dass alle Formulierungen stets Personen aller Geschlechter gleichermaßen einschließen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Springer BD, Cahue S, Etkin CD, Lewallen DG, McGrory BJ. Infection burden in total hip and knee arthroplasties: an international registry-based perspective. *Arthroplasty Today*. 2017 Jun;3(2):137–40.
2. Verra W, Kernkamp W, van Hilten J. Patient satisfaction and quality of life at least 10 years after total hip or knee arthroplasty. *Int J Orthop Sci*.
3. EPRD Jahresbericht 2024 [Internet]. DE: EPRD Endoprothesenregister Deutschland; [cited 2025 Feb 5]. 200 p. Available from: https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/Jahresbericht2024-Status5_2024-10-22_F.pdf
4. Statistisches Bundesamt [Internet]. [cited 2024 Mar 20]. Die 20 häufigsten Operationen insgesamt (5). Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/drg-operationen-insgesamt.html>
5. Rupp M, Lau E, Kurtz SM, Alt V. Projections of Primary TKA and THA in Germany From 2016 Through 2040. *Clin Orthop*. 2020 Jul;478(7):1622–33.
6. Charette RS, Melnic CM. Two-Stage Revision Arthroplasty for the Treatment of Prosthetic Joint Infection. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Sep;11(3):332–40.
7. Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):845–50.
8. Goswami K, Parvizi J, Maxwell Courtney P. Current Recommendations for the Diagnosis of Acute and Chronic PJI for Hip and Knee—Cell Counts, Alpha-Defensin, Leukocyte Esterase, Next-generation Sequencing. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018 Sep;11(3):428–38.
9. EPRD Jahresbericht 2014 [Internet]. DE: EPRD Endoprothesenregister Deutschland; [cited 2025 May 16]. Available from: https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/EPRD-Statusbericht_2014_FINAL_Online_Version.pdf
10. Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev*. 2019 Jul;4(7):482–94.
11. Iza K, Foruria X, Moreta J, Uriarte I, Loroño A, Aguirre U, et al. DAIR (Debridement, Antibiotics and Implant Retention) less effective in hematogenous total knee arthroplasty infections. *J Orthop Surg*. 2019 Dec;14(1):278.
12. Kamath AF, Ong KL, Lau E, Chan V, Vail TP, Rubash HE, et al. Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty*. 2015 Sep;30(9):1492–7.
13. Hasenauer MD, Ho H, Engh CA, Engh CA. Factors Associated With the Incidence and Timing of Total Knee Arthroplasty Infection. *J Arthroplasty*. 2022 Jun;37(6S):S276-S280.e3.
14. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop*. 2008 Jul;466(7):1710–5.
15. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Jones SA, Porter ML, Blom AW. Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty: Evidence from the National Joint Registry. *Bone Jt Res*. 2017 Jun;6(6):391–8.
16. 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 Oct;35(10):923–34.

17. Papalia R, Vespasiani-Gentilucci U, Longo UG, Esposito C, Zampogna B, Antonelli Incalzi R, et al. Advances in management of periprosthetic joint infections: an historical prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Apr;23(2 Suppl):129–38.
18. Walter N, Wimalan B, Baertl S, Lang S, Hinterberger T, Alt V, et al. Managing periprosthetic joint infection—a qualitative analysis of nursing staffs' experiences. *BMC Nurs*. 2022 Dec;21(1):190.
19. Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased Mortality After Prosthetic Joint Infection in Primary THA. *Clin Orthop*. 2017 Nov;475(11):2623–31.
20. Walter N, Rupp M, Hierl K, Koch M, Kerschbaum M, Worlicek M, et al. Long-Term Patient-Related Quality of Life after Knee Periprosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2021 Feb 25;10(5):907.
21. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *Bone Jt J*. 2021 Jan 1;103-B(1):18–25.
22. Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N. Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Dtsch Arzteblatt Int*. 2017 May 26;114(20):347–53.
23. Li Z, Zhang Q, Shi L, Gao F, Sun W, Li Z. Alpha-Defensin versus Leukocyte Esterase in Periprosthetic Joint Infection: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Res Int*. 2020;2020:3704285.
24. Bonanzinga T, Ferrari MC, Tanzi G, Vandenbulcke F, Zahar A, Marcacci M. The role of alpha defensin in prosthetic joint infection (PJI) diagnosis: a literature review. *EFORT Open Rev*. 2019 Jan;4(1):10–3.
25. Holinka J, Windhager R. Management von Prothese n-infektionen. *Orthop*. 2016 Apr;45(4):359–74.
26. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004 Oct 14;351(16):1645–54.
27. Tai DBG, Patel R, Abdel MP, Berbari EF, Tande AJ. Microbiology of hip and knee periprosthetic joint infections: a database study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2022 Feb;28(2):255–9.
28. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological Aetiology, Epidemiology, and Clinical Profile of Prosthetic Joint Infections: Are Current Antibiotic Prophylaxis Guidelines Effective? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May;56(5):2386–91.
29. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. *J Clin Med*. 2019 May 13;8(5):673.
30. Ma T, Lyu J, Ma J, Huang X, Chen K, Wang S, et al. Comparative analysis of pathogen distribution in patients with fracture-related infection and periprosthetic joint infection: a retrospective study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023 Feb 13;24(1):123.
31. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr;27(2):302–45.
32. Rupp M, Walter N, Baertl S, Lang S, Herbst T, Hitzenbichler F, et al. Antibiotikaprophylaxe und empirische Antibiotikatherapie bei Primärendoprothetik und periprothetischen Gelenkinfektionen: Aktuelle Praxis und Bedarf an Therapieoptimierung. *Z Für Orthop Unfallchirurgie*. 2023 Dec;161(06):654–9.
33. Ull C, Yilmaz E, Baecker H, Schildhauer T, Waydhas C, Hamsen U. Microbial findings and the role of difficult-to-treat pathogens in patients with periprosthetic infection admitted to the intensive care unit. *Orthop Rev [Internet]*. 2020 Nov 24 [cited 2024 Feb 18];12(3). Available from: <https://orthopedicreviews.openmedicalpublishing.org/article/23011>
34. Watanabe S, Kobayashi N, Tomoyama A, Choe H, Yamazaki E, Inaba Y. Clinical

characteristics and risk factors for culture-negative periprosthetic joint infections. *J Orthop Surg.* 2021 Dec;16(1):292.

35. Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, Hanssen A, Fehring T, Springer B, et al. Microbiological, Clinical, and Surgical Features of Fungal Prosthetic Joint Infections: A Multi-Institutional Experience. *J Bone Jt Surg.* 2009 Nov 1;91(Supplement_6):142–9.

36. Dinh A, McNally M, D'Anglejan E, Mamona Kilu C, Lourtet J, Ho R, et al. Prosthetic Joint Infections due to *Candida* Species: A Multicenter International Study. *Clin Infect Dis.* 2025 Feb 24;80(2):347–55.

37. Aggarwal VK, Rasouli MR, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: Current concept. *Indian J Orthop.* 2013 Feb;47(1):10–7.

38. Rimke C, Enz A, Bail HJ, Heppt P, Kladny B, Von Lewinski G, et al. Evaluation of the standard procedure for the treatment of periprosthetic joint infections (PJI) in Germany - results of a survey within the EndoCert initiative. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020 Dec;21(1):694.

39. Wang K, Li W, Liu H, Yang Y, Lv L. Progress in Prevention, Diagnosis, and Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2021;2021:3023047.

40. Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections: A review. *Acta Orthop.* 2015 Mar 4;86(2):147–58.

41. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clin Microbiol Infect.* 2015 May;21:S1–25.

42. Mikziński P, Kraus K, Widelski J, Paluch E. Modern Microbiological Methods to Detect Biofilm Formation in Orthopedy and Suggestions for Antibiotic Therapy, with Particular Emphasis on Prosthetic Joint Infection (PJI). *Microorganisms.* 2024 Jun 14;12(6):1198.

43. Jamal M, Ahmad W, Andleeb S, Jalil F, Imran M, Nawaz MA, et al. Bacterial biofilm and associated infections. *J Chin Med Assoc.* 2018 Jan;81(1):7–11.

44. Steinhausen E. Low-Grade-Infekt: Muss jede Pseudarthrose biopsiert werden? *Trauma Berufskrankh.* 2017 Nov;19(S3):267–71.

45. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Med Chem.* 2015;7(4):493–512.

46. Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;18(12):1176–84.

47. Rottier W, Seidelman J, Wouthuyzen-Bakker M. Antimicrobial treatment of patients with a periprosthetic joint infection: basic principles. *Arthroplasty Lond Engl.* 2023 Mar 2;5(1):10.

48. Le Vavasseur B, Zeller V. Antibiotic Therapy for Prosthetic Joint Infections: An Overview. *Antibiotics.* 2022 Apr 5;11(4):486.

49. Ferreira L, Pos E, Nogueira DR, Ferreira FP, Sousa R, Abreu MA. Antibiotics with antibiofilm activity - rifampicin and beyond. *Front Microbiol.* 2024;15:1435720.

50. Mühlhofer H, Renz N, Zahar A, Lüdemann M, Rudert M, Hube R, et al. [Diagnosis of periprosthetic joint infection : Development of an evidence-based algorithm by the work group of implant-associated infection of the AE-(German Society for Arthroplasty)]. *Orthopade.* 2021 Apr;50(4):312–25.

51. Tande AJ, Gomez-Urena EO, Berbari EF, Osmon DR. Management of Prosthetic Joint Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Jun;31(2):237–52.

52. Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis*. 2018 Sep;30(3):138–46.
53. Sousa R, Abreu MA. Treatment of Prosthetic Joint Infection with Debridement, Antibiotics and Irrigation with Implant Retention - a Narrative Review. *J Bone Jt Infect*. 2018 Jun 8;3(3):108–17.
54. Vasso M, Capasso L, Corona K, Pola E, Toro G, Schiavone Panni A. Periprosthetic knee infection: treatment options. *Orthop Rev*. 2022;14(4):37537.
55. Lazic I, Scheele C, Pohlig F, von Eisenhart-Rothe R, Suren C. Treatment options in PJI - is two-stage still gold standard? *J Orthop*. 2021;23:180–4.
56. Goud AL, Harlianto NI, Ezzafzafi S, Veltman ES, Bekkers JEJ, van der Wal BCH. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Feb;143(2):829–38.
57. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lenguerrand E, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Re-Infection Outcomes Following One- And Two-Stage Surgical Revision of Infected Knee Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Baur H, editor. *PLOS ONE*. 2016 Mar 11;11(3):e0151537.
58. Ellenrieder M, Lenz R, Haenle M, Bader R, Mittelmeier W. Two-stage revision of implant-associated infections after total hip and knee arthroplasty. *GMS Krankenhaushygiene Interdiszip*. 2011;6(1):Doc17.
59. Preobrazhensky PM, Bozhkova SA, Kazemirsky AV, Tikhilov RM, Kulaba TA, Kornilov NN. Functional outcome of two-stage reimplantation in patients with periprosthetic joint infection after primary total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2019 Nov;43(11):2503–9.
60. Javad Mortazavi SM, Vegari D, Ho A, Zmistowski B, Parvizi J. Two-stage Exchange Arthroplasty for Infected Total Knee Arthroplasty: Predictors of Failure. *Clin Orthop*. 2011 Nov;469(11):3049–54.
61. Lu J, Han J, Zhang C, Yang Y, Yao Z. Infection after total knee arthroplasty and its gold standard surgical treatment: Spacers used in two-stage revision arthroplasty. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 Nov;6(4):256–61.
62. Straub J, Baertl S, Verheul M, Walter N, Wong RMY, Alt V, et al. Antimicrobial resistance: Biofilms, small colony variants, and intracellular bacteria. *Injury*. 2024 Nov;55 Suppl 6:111638.
63. Wilhelm MP. Vancomycin. *Mayo Clin Proc*. 1991 Nov;66(11):1165–70.
64. Chaves BJ, Tadi P. Gentamicin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557550/>
65. Gomez MM, Tan TL, Manrique J, Deirmengian GK, Parvizi J. The Fate of Spacers in the Treatment of Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Sep 16;97(18):1495–502.
66. Sharma H, De Leeuw J, Rowley DI. Girdlestone resection arthroplasty following failed surgical procedures. *Int Orthop*. 2005 Apr;29(2):92–5.
67. Stavrakis AI, Mayer EN, Devana SK, Chowdhry M, Dipane MV, McPherson EJ. Outcomes of Modular Knee Arthrodesis for Challenging Periprosthetic Joint Infections. *Arthroplasty Today*. 2022 Feb;13:199–204.
68. Rodriguez-Merchan EC. Knee Fusion or Above-The-Knee Amputation after Failed Two-Stage Reimplantation Total Knee Arthroplasty. . *NUMBER*. 2015;3(4).
69. Klim SM, Amerstorfer F, McNally MA, Trebse R, Slokar U, Sigmund IK, et al. The Sinus Tract in Bone and Joint Infection: Minimally Invasive Salvation or Prolonged Suffering? A Multicenter Study. *J Pers Med*. 2023 Apr 26;13(5):737.

70. Pellegrini A, Legnani C, Meani E. A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: introducing topography as a key factor affecting treatment strategy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2019 Mar;139(3):317–22.
71. Pellegrini A, Suardi V, Legnani C. Classification and management options for prosthetic joint infection. *Ann Jt.* 2022;7:3.
72. Kuiper JW, Willink RT, Moojen DJF, van den Bekerom MP, Colen S. Treatment of acute periprosthetic infections with prosthesis retention: Review of current concepts. *World J Orthop.* 2014 Nov 18;5(5):667–76.
73. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Apr;78(4):512–23.
74. Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Feb;88(2):149–55.
75. Coughlan A, Taylor F. Classifications in Brief: The McPherson Classification of Periprosthetic Infection. *Clin Orthop.* 2020 Apr;478(4):903–8.
76. Alt V, Rupp M, Langer M, Baumann F, Trampuz A. Can the oncology classification system be used for prosthetic joint infection?: The PJI-TNM system. *Bone Jt Res.* 2020 Feb;9(2):79–81.
77. Hotchen AJ, Wismayer MG, Robertson-Waters E, McDonnell SM, Kendrick B, Taylor A, et al. The Joint-Specific BACH classification: A predictor of outcome in prosthetic joint infection. *EClinicalMedicine.* 2021 Dec;42:101192.
78. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017 Mar;67(2):93–9.
79. Alt V, Rupp M, Langer M, Baumann F, Trampuz A. Infographic: Can the oncology classification system be used for prosthetic joint infection?: The PJI-TNM system. *Bone Jt Res.* 2020 Feb;9(2):77–8.
80. Rupp M, Walter N, Baertl S, Lang S, Lowenberg DW, Alt V. Terminology of bone and joint infection. *Bone Jt Res.* 2021 Nov 1;10(11):742–3.
81. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994 Nov;47(11):1245–51.
82. Rupp M, Kerschbaum M, Freigang V, Bärthel S, Baumann F, Trampuz A, et al. PJI-TNM als neues Klassifikationssystem für Endoprotheseninfektionen: Eine Evaluation von 20 Fällen. *Orthop.* 2021 Mar;50(3):198–206.
83. Baertl S, Rupp M, Kerschbaum M, Morgenstern M, Baumann F, Pfeifer C, et al. The PJI-TNM classification for periprosthetic joint infections. *Bone Jt Res.* 2024 Jan 5;13(1):19–27.
84. McMahon E. Katz Index of Independence in Activities of Daily Living.
85. Parker MJ, Palmer CR. A new mobility score for predicting mortality after hip fracture. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Sep;75(5):797–8.
86. Voeten SC, Nijmeijer WS, Vermeer M, Schipper IB, Hegeman JH, DHFA Taskforce study group. Validation of the Fracture Mobility Score against the Parker Mobility Score in hip fracture patients. *Injury.* 2020 Feb;51(2):395–9.
87. Iannotti F, Prati P, Fidanza A, Iorio R, Ferretti A, Pérez Prieto D, et al. Prevention of Periprosthetic Joint Infection (PJI): A Clinical Practice Protocol in High-Risk Patients. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Dec 11;5(4):186.
88. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One.* 2016;11(3):e0150866.

89. Zhu Y, Zhang F, Chen W, Liu S, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for periprosthetic joint infection after total joint arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2015 Feb;89(2):82–9.
90. Triffault-Fillit C. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019;
91. Fröschén FS, Randau TM, Franz A, Molitor E, Hischebeth GTR. Microbiological Profiles of Patients with Periprosthetic Joint Infection of the Hip or Knee. *Diagn Basel Switz.* 2022 Jul 7;12(7):1654.
92. Al-Mayahi M, Cian A, Lipsky BA, Suvà D, Müller C, Landelle C, et al. Administration of antibiotic agents before intraoperative sampling in orthopedic infections alters culture results. *J Infect.* 2015 Nov;71(5):518–25.
93. Li C, Renz N, Trampuz A, Ojeda-Thies C. Twenty common errors in the diagnosis and treatment of periprosthetic joint infection. *Int Orthop.* 2020 Jan;44(1):3–14.
94. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of One-Year Mortality: *J Bone Jt Surg.* 2013 Dec;95(24):2177–84.
95. Wildeman P, Rolfson O, Söderquist B, Wretenberg P, Lindgren V. What Are the Long-term Outcomes of Mortality, Quality of Life, and Hip Function after Prosthetic Joint Infection of the Hip? A 10-year Follow-up from Sweden. *Clin Orthop.* 2021 Oct 1;479(10):2203–13.
96. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During Total Hip Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty.* 2019 Jul;34(7S):S337–42.
97. Fischbacher A, Borens O. Prosthetic-joint Infections: Mortality Over The Last 10 Years. *J Bone Jt Infect.* 2019;4(4):198–202.
98. Aggarwal V, Bakhshi H, Ecker N, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism Profile in Periprosthetic Joint Infection: Pathogens Differ at Two Arthroplasty Infection Referral Centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg.* 2014 Jan 10;27(05):399–406.
99. Kunutsor SK, Beswick AD, Whitehouse MR, Wylde V, Blom AW. Debridement, antibiotics and implant retention for periprosthetic joint infections: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Infect.* 2018 Dec;77(6):479–88.
100. Goud AL, Harlianto NI, Ezzafzafi S, Veltman ES, Bekkers JEJ, Van Der Wal BCH. Reinfection rates after one- and two-stage revision surgery for hip and knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021 Sep 30;143(2):829–38.
101. Lee DW, Han HS, Ro DH. Risk factors of recurrent periprosthetic joint infection of the knee after two-stage reimplantation. *Knee Surg Relat Res.* 2025 Jan 14;37(1):4.
102. Lunz A, Lehner B, Voss MN, Knappe K, Jaeger S, Innmann MM, et al. Impact and Modification of the New PJI-TNM Classification for Periprosthetic Joint Infections. *J Clin Med.* 2023 Feb 5;12(4):1262.
103. Temmerman OPP, Raijmakers PGHM, Berkhof J, Hoekstra OS, Teule GJJ, Heyligers IC. Accuracy of diagnostic imaging techniques in the diagnosis of aseptic loosening of the femoral component of a hip prosthesis: a meta-analysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Jun;87(6):781–5.
104. Rupp M, Kern S, Ismat A, El Khassawna T, Knapp G, Szalay G, et al. Computed tomography for managing periprosthetic femoral fractures. A retrospective analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 May 29;20(1):258.
105. Akgün D, Müller M, Perka C, Winkler T. The serum level of C-reactive protein alone cannot be used for the diagnosis of prosthetic joint infections, especially in those caused by organisms of low virulence. *Bone Jt J.* 2018 Nov;100-B(11):1482–6.
106. Høiby N, Ciofu O, Johansen HK, Song Z jun, Moser C, Jensen PØ, et al. The clinical impact of bacterial biofilms. *Int J Oral Sci.* 2011 Apr;3(2):55–65.
107. Sigmund IK, Puchner SE, Windhager R. Serum Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. *Biomedicines.* 2021 Sep 1;9(9):1128.

108. Cheung GYC, Bae JS, Otto M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. Virulence. 2021 Dec;12(1):547–69.
109. McArthur BA, Abdel MP, Taunton MJ, Osmon DR, Hanssen AD. Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level. Bone Jt J. 2015 Jul;97-B(7):939–44.
110. Cochran AR, Ong KL, Lau E, Mont MA, Malkani AL. Risk of Reinfection After Treatment of Infected Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2016 Sep;31(9 Suppl):156–61.
111. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Bori G, Climent C, García-Velez DM, et al. KLIC-score for predicting early failure in prosthetic joint infections treated with debridement, implant retention and antibiotics. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Aug;21(8):786.e9-786.e17.
112. Kandel CE, Jenkinson R, Daneman N, Backstein D, Hansen BE, Muller MP, et al. Predictors of Treatment Failure for Hip and Knee Prosthetic Joint Infections in the Setting of 1- and 2-Stage Exchange Arthroplasty: A Multicenter Retrospective Cohort. Open Forum Infect Dis. 2019 Nov;6(11):ofz452.
113. Massin P, Delory T, Lhotellier L, Pasquier G, Roche O, Cazenave A, et al. Infection recurrence factors in one- and two-stage total knee prosthesis exchanges. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA. 2016 Oct;24(10):3131–9.
114. Triantafyllopoulos GK, Memtsoudis SG, Zhang W, Ma Y, Sculco TP, Poultsides LA. Periprosthetic Infection Recurrence After 2-Stage Exchange Arthroplasty: Failure or Fate? J Arthroplasty. 2017 Feb;32(2):526–31.
115. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. Int Wound J. 2017 Jun;14(3):529–36.
116. Ekhtiari S, Gazendam A, Saidahmed A, Petrucci D, Winemaker MJ, de Beer JD, et al. Risk factors for recurrence of periprosthetic joint infection following operative management: a cohort study with average 5-year follow-up. Ann Jt. 2023;8:2.
117. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. Clin Orthop. 2002 Oct;(403):8–15.
118. Alt V, Walter N, Rupp M, Baertl S. Comment on Lunz et al. Impact and Modification of the New PJI-TNM Classification for Periprosthetic Joint Infections. J. Clin. Med. 2023, 12, 1262. J Clin Med. 2023 Sep 20;12(18):6073.
119. Thompson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. Increased short- and long-term mortality amongst patients with early periprosthetic knee joint infection. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Dec 6;23(1):1069.
120. Pöll AM, Baecker H, Yilmaz E, Jansen O, Waydhas C, Schildhauer TA, et al. Risk factors and outcome of patients with periprosthetic joint infection admitted to intensive care unit. Arch Orthop Trauma Surg. 2020 Aug;140(8):1081–5.
121. Ludwick L, Siqueira M, Shohat N, Sherman MB, Streicher S, Parvizi J. For Patients With Acute PJI Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention, What Factors Are Associated With Systemic Sepsis and Recurrent or Persistent Infection in Septic Patients? Clin Orthop. 2022 Aug 1;480(8):1491–500.
122. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
123. Baertl S, Lovasz D, Kees MG, Walter N, Schindler M, Li J, et al. Periprosthetic Joint Infection and Concomitant Sepsis: Unveiling Clinical Manifestations, Risk Factors, and Patient Outcomes. J Arthroplasty. 2024 Dec 19;S0883-5403(24)01280-4.
124. Olaya B, Moneta MV, Doménech-Abella J, Miret M, Bayes I, Ayuso-Mateos JL, et al. Mobility Difficulties, Physical Activity, and All-cause Mortality Risk in a Nationally

representative Sample of Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018 Aug 10;73(9):1272–9.

125. Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2008 Apr;16(1):58–65.

126. Okpara S, Lee T, Pathare N, Ghali A, Momtaz D, Ihekweazu U. Cardiovascular Disease in Total Knee Arthroplasty: An Analysis of Hospital Outcomes, Complications, and Mortality. *Clin Orthop Surg*. 2024 Apr;16(2):265–74.

127. Gadgaard NR, Varnum C, Nelissen R, Vandenbroucke-Grauls C, Sørensen HT, Pedersen AB. Major comorbid diseases as predictors of infection in the first month after hip fracture surgery: a population-based cohort study in 92,239 patients. *Eur Geriatr Med*. 2024 Aug;15(4):1069–80.

128. Podmore B, Hutchings A, van der Meulen J, Aggarwal A, Konan S. Impact of comorbid conditions on outcomes of hip and knee replacement surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018 Jul 11;8(7):e021784.

129. Shahi A, Tan TL, Chen AF, Maltenfort MG, Parvizi J. In-Hospital Mortality in Patients With Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2017 Mar;32(3):948-952.e1.

130. Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest*. 2013 Mar;123(3):958–65.

131. Avila FR, Torres-Guzman RA, Maita KC, Garcia JP, Haider CR, Ho OA, et al. Perceived Age as a Mortality and Comorbidity Predictor: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2023 Feb;47(1):442–54.

132. Kristensen NK, Manning L, Lange J, Davis JS. External Validation of the Joint-Specific Bone Involvement, Antimicrobial Options, Coverage of the Soft Tissues, and Host Status (JS-BACH) Classification for Predicting Outcome in Periprosthetic Joint Infections: A Cohort of 653 Patients. *J Arthroplasty*. 2024 Sep;39(9):2352-2356.e2.

133. Kienzle A, Walter S, Köhli P, Gwinner C, Hardt S, Müller M, et al. Assessing the TNM Classification for Periprosthetic Joint Infections of the Knee: Predictive Validity for Functional and Subjective Outcomes. *J Pers Med*. 2025 Jan 10;15(1):24.

134. Dudareva M, Hotchen A, McNally MA, Hartmann-Boyce J, Scarborough M, Collins G. Systematic review of risk prediction studies in bone and joint infection: are modifiable prognostic factors useful in predicting recurrence? *J Bone Jt Infect*. 2021;6(7):257–71.

135. Hendrix JM, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>

136. Koo CY, Hyder JA, Wanderer JP, Eikermann M, Ramachandran SK. A Meta-analysis of the Predictive Accuracy of Postoperative Mortality Using the American Society of Anesthesiologists' Physical Status Classification System. *World J Surg*. 2015 Jan;39(1):88–103.

137. Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8–35.

138. Zavascki AP, Fuchs SC. The need for reappraisal of AIDS score weight of Charlson comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 2007 Sep;60(9):867–8.

139. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 15;173(6):676–82.

140. Zhang C, Liu Z, Lin Y, Cai Y, Zhang X, Huang Z, et al. Patient-Reported Outcome on Quality of Life and Pain after Revision Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2022 Dec 2;11(23):7182.
141. Galea VP, Rojanasopondist P, Ingelsrud LH, Rubash HE, Bragdon C, Huddleston Iii JJ, et al. Longitudinal changes in patient-reported outcome measures following total hip arthroplasty and predictors of deterioration during follow-up: a seven-year prospective international multicentre study. *Bone Jt J*. 2019 Jul;101-B(7):768–78.

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt...

... meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Markus Rupp für das Überlassen dieses interessanten und aktuellen Dissertationsthemas, für die jederzeit schnelle Rückmeldung und für die Begutachtung dieser Promotionsarbeit.

... meiner Betreuerin Dr. med. Susanne Bärthl für ihren geduldigen und hilfsbereiten Umgang mit mir, ihre gute Erreichbarkeit und die wertvolle Unterstützung während der gesamten Zeit.

... PD Dr. Nike Walter für die Unterstützung und Hilfestellung insbesondere zu Beginn dieser Arbeit.

... meiner Familie und meinen Freunden, die mir den Rücken freigehalten haben, mir Motivation und Zuversicht gegeben und mich mit ihrem Verständnis und Rücksichtnahme unterstützt haben.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, Alina Oyen, geboren am 19.06.1999 in Eggenfelden, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 03.03.2026