

Diplomarbeit

**Anwendung von Dalbavancin bei
Gelenksprotheseninfektionen: eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Michael Rumpf

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin

Klinische Abteilung für Infektiologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.in Priv.-Doz.in Dr.in med.univ. Ines Zollner-Schwetz

und

Dr. Florian Ludwig Amerstorfer

Graz, am 01.05.2023

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.05.2023

Michael Rumpf eh.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungen und deren Erklärung.....	3
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract.....	8
Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen	9
1 Einleitung	10
1.1 Gelenksprotheseninfektionen.....	10
1.1.1 Epidemiologie.....	10
1.1.2 Erregerspektrum von Gelenksprotheseninfektionen	11
1.1.3 Pathogenese	11
1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild von Gelenksprotheseninfektionen.....	12
1.1.5 Diagnostik von Gelenksprotheseninfektionen.....	12
1.1.6 Therapie von periprothetischen Gelenksinfektionen.....	15
1.2 Dalbavancin	16
1.2.1 Wirkungsweise und Wirkspektrum	16
1.2.2 Minimale Hemmkonzentration.....	17
1.2.3 Pharmakokinetik.....	17
1.2.4 Biofilmaktivität.....	18
1.2.5 Zulassung und Verwendung	19
1.2.6 Dalbavancin zur Behandlung von Gelenksprotheseninfektionen.....	19
1.2.7 Verabreichung und Dosisregime	20
1.2.8 Nebenwirkungen.....	21
1.3 Ziele dieser Studie	22
2 Material und Methoden	23
2.1 Ausschlusskriterien	23
2.2 Definitionen	24
2.3 Zielgrößen	24
2.4 Ethik.....	25
2.5 Statistik	25
3 Ergebnisse.....	26

3.1	Demographische Daten.....	27
3.2	Operatives Vorgehen	28
3.3	Mikrobiologische Ergebnisse	30
3.4	Therapieschema Gruppe der Dalbavancin-Therapie	32
3.5	Therapieschema Gruppe der Standard-of-Care-Therapie.....	35
3.6	Therapieebenenwirkungen.....	36
3.7	Therapieoutcome	36
4	Diskussion	39
	Literaturverzeichnis	44

Abkürzungen und deren Erklärung

ABSSSI _ acute bacterial skin and skin structure infection

CoNS _ coagulase-negative staphylococci

CRBSI _ catheter related blood stream infection

CRP _ C-reaktives Protein

DAIR _ debridement, antibiotics and implant retention

DNS _ Desoxyribonukleinsäure

EBJIS _ European Bone and Joint Infection Society

EMA _ European Medicines Agency

EUCAST _ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

GNB _ gram-negative bacilli

H-TEP _ Hüftgelenks-Totalendoprothese

IQR _ Interquartalarange

i.v. _ intravenös

K-TEP _ Kniegelenks-Totalendoprothese

LKH _ Landeskrankenhaus

MBBC_{50 bzw. 90} _ minimum biofilm bactericidal concentration für 50% bzw. 90% der getesteten Stämme

MBC _ microbicidal biofilm concentration

MIC _ minimal inhibitory concentration

MIC_{90 bzw. 99,9} _ minimal inhibitory concentration für 90% bzw. 99,9% der getesteten Stämme

MRSA _ Methicillin/Oxacillin resistenter Staphylococcus aureus

MRSE _ Methicillin/Oxacillin resistenter Staphylococcus epidermidis

MSSA _ Methicillin/Oxacillin sensibler Staphylococcus aureus

MSSE _ Methicillin/Oxacillin sensibler Staphylococcus epidermidis

PJI _ prosthetic joint infection

p.o. _ per oral

SoC _ Standard-of-Care

St.p. _ Status post

THA _ total hip arthroplasty

TKA _ total knee arthroplasty

VRE _ Vancomycin resistente Enterokokken

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: EBJIS-Kriterien [14]	14
Abbildung 2.: Darstellung des Arbeitsprozesses zur Gewinnung des Studienkollektivs....	26
Abbildung 3.: Auflistung der Therapieformen SoC-Therapie.....	35

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: Darstellung der demographischen Grundcharakteristika	28
Tabelle 2.: Auflistung der Auswahl der operativen Therapieformen.....	29
Tabelle 3.: Zusammenfassung der operativen Verfahren.....	29
Tabelle 4.: Darstellung des Zeitpunktes einer Keimgewinnung.....	31
Tabelle 5.: Darstellung des mikrobiologischen Spektrums	32
Tabelle 6.: Auflistung der antimikrobiellen Therapieformen mit Dalbavancin	33
Tabelle 7.: Auflistung der Fälle mit Wechsel der Dalbavancin-Therapie.....	33
Tabelle 8.: Auflistung der verschiedenen angewendeten Dosisregime von Dalbavancin...	34
Tabelle 9.: Darstellung des Therapieerfolges bei einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1-Jahr	37
Tabelle 10.: Darstellung des Therapieerfolges bei einem Mindestbeobachtungszeitraum von einem halben-Jahr.....	38
Tabelle 11.: Darstellung der Ursachen für einen fehlenden Therapieerfolg	38

Zusammenfassung

Hintergrund: Gelenksprotheseninfektionen (PJI) sind eine schwerwiegende Komplikation, oftmals verursacht durch Gram-positive Bakterien. Dalbavancin, ein Lipoglykopeptid mit einer terminalen Halbwertszeit von >14 Tagen und Wirksamkeit gegenüber Gram-positiven Mikroorganismen, hat eine Zulassung für die Therapie von akuten Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI). Es wurden bisher nur vereinzelt retrospektive Erhebungen über den Gebrauch von Dalbavancin bei PJIs veröffentlicht. Ziel dieser Studie war es, den Therapieerfolg von Dalbavancin bei PJI von Hüft- und Kniegelenksprothesen nach einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1 Jahr dem einer Standard-of-Care (SoC) antimikrobiellen Therapie gegenüberzustellen.

Methoden: Wir erstellten eine retrospektive single-center Studie am LKH-Universitätsklinikum der Medizinischen Universität Graz, Österreich. Es wurden alle Personen in die Studie eingeschlossen, die von Jänner 2017 bis Dezember 2020 aufgrund einer Gelenksprotheseninfektion, verursacht durch Gram-positive Erreger, an der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie der Medizinischen Universität Graz operiert wurden. Es erfolgte die Verwendung der Kriterien der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) zur Diagnose von PJIs. Als Therapieerfolg wurde definiert: fehlende klinische, laborchemische sowie mikrobiologische Anzeichen einer Infektion 1 Jahr nach dem Datum der letzten Operation.

Ergebnisse: 93 Personen wurden in die Studie eingeschlossen. 61/93 Personen (65,6%) hatten Infektionen von Kniegelenksprothesen, die restlichen Personen eine Infektion an einer Hüftgelenksprothese. 29/93 Personen (31,2%) hatten in der Vergangenheit bereits eine Revisionsoperation an der betroffenen Gelenksprothese. Insgesamt entsprachen 48,5% der isolierten Mikroorganismen Koagulase-negative Staphylokokken, 24,2% *Staphylococcus aureus*, 10,6% *Streptococcus spp.*, 2,3% *Enterococcus spp.* und 14,4% andere Gram-positive Mikroorganismen. 29/93 Personen (31,2%) erhielten eine Therapie mit Dalbavancin, 64/93 Personen (68,8%) eine SoC antimikrobielle Therapie (27/64 Personen mit Levofloxacin und Rifampicin). Ein Therapieerfolg wurde bei 15/24 Personen (62,5%) in der Gruppe der Dalbavancin-Therapie und bei 28/44 Personen (63,6%) in der Gruppe der SoC-Therapie festgestellt (Chi-Quadrat $p = 0,926$). Bei 25 Personen lag ein lost-to-follow-up vor. In der Gruppe der SoC-Therapie erfolgte bei 12/64 Personen (18,7%) aufgrund der antimikrobiellen Therapie eine Dokumentation wegen

Nebenwirkungen (9 Gastrointestinal, 1 allergische Hautreaktion, 1 Tendinopathie, 1 Anämie). Demgegenüber standen 3/29 Personen (10,3%) in der Gruppe der Dalbavancin-Therapie mit berichteten Nebenwirkungen (1 Anstieg der Nierenfunktionsparameter, 1 Gastrointestinal, 1 leukozytoklastische Vaskulitis; Fishers Exact $p = 0,376$).

Schlussfolgerung: In der Behandlung von Gram-positiven PJI-Episoden zeigten sich vergleichbare Therapieerfolgsraten nach einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1 Jahr zwischen den Gruppen Dalbavancin und SoC. Dalbavancin scheint in der Behandlung von Gram-positiven PJIs eine effektive und sichere Therapieoption darzustellen.

Abstract

Background: Periprosthetic joint infection (PJI) is a challenging complication following knee and hip arthroplastic surgery often due to Gram-positive bacteria. Dalbavancin, a lipoglycopeptid with a terminal half-life of >14 days and efficacy against Gram-positive bacteria, is currently licensed for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI). To date, only few studies report the use of dalbavancin in PJIs. The aim of our study was to compare the outcome of patients with hip and knee PJIs after a minimum period of 1 year treated with dalbavancin compared to standard of care (SoC) treatment.

Methods: We conducted a retrospective, single-center study in the tertiary medical center of the Medical University of Graz, Austria. All patients who underwent surgery for hip or knee PJIs caused by Gram-positive bacteria between January 2017 and December 2020 were included. EBJIS criteria were used to define PJIs. Successful treatment was defined as: no clinical or microbiological evidence of recurrent PJI one year after the last surgery.

Results: Ninety-three patients were included in this study. 61/93 patients (65.6%) had PJI on a total knee arthroplasty, the remaining had PJI after total hip arthroplasty surgery. 29/93 patients (31.2%) had undergone revision surgery for the affected prosthetic joint before. A total of 48.5% of isolated pathogens were coagulase-negative staphylococci, 24.2% *Staphylococcus aureus*, 10.6% streptococci, 2.3% enterococci and 14.4% other Gram-positives. Dalbavancin was administered in 29/93 patients (31.2%), 64/93 patients (68.8%) received SoC (most commonly oral levofloxacin plus rifampin in 27/64 cases). A successful outcome after a minimum period of 1 year was determined in 15/24 patients (62.5%) in the dalbavancin group compared to 28/44 patients (63.6%) in the SoC group (Chi-Square $p = 0.926$). Twenty-five patients were lost to follow-up. In the SoC group 12/64 patients (18.7%) reported side effects of antimicrobial treatment (9 gastrointestinal, 1 allergic skin reaction, 1 tendinopathy, 1 anemia) compared to 3/29 patients (10.3%) in the dalbavancin group (1 increase in kidney function tests, 1 gastrointestinal, 1 leukocytoclastic vasculitis; Fishers Exact $p = 0.376$).

Conclusions: Dalbavancin treatment of Gram-positive PJIs resulted in similar 1-year outcomes compared to SoC. Dalbavancin appears to be a safe and effective treatment option for patients with Gram-positive PJIs.

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Abstract bei ECCMID 2023, Kopenhagen, 15-18. April 2023.

1 Einleitung

Der Ersatz von Gelenken, insbesondere die Implantation von Hüft- und Kniegelenksprothesen, hat im Bereich der Orthopädie und Traumatologie in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen. In Österreich stieg die Zahl derartiger Eingriffe im Zeitraum von 2009 bis 2015 bei den primären totalen Hüftgelenksprothesenimplantationen (THA; total hip arthroplasties) um 14% und bei den primären totalen Kniegelenksprothesenimplantationen (TKA; total knee arthroplasties) um 13%. Die Inzidenz der primären THA lag in Österreich demnach im Jahr 2015 bei 210 pro 100.000 Personen. Bei den primären TKA lag die Inzidenz bei 202 pro 100.000 Personen [1]. Im Vergleich lag die Inzidenz in den USA pro 100.000 Personen im Jahr 2014 bei 116,26 für die Implantation von primären THA und bei 213,28 für die Implantation von primären TKA. Zwischen den Jahren 2000 bis 2014 kam es dabei in den USA zu einem prozentuellen Anstieg der Anzahl an durchgeführten Operationen um 105% (primäre THA) bzw. 119% (primäre TKA) [2].

1.1 Gelenksprotheseninfektionen

1.1.1 Epidemiologie

Periprothetische Gelenksinfektionen (PJI; prosthetic joint infection) sind nach einer epidemiologischen Erhebung mit Untersuchung weltweiter Arthroplastikregister (Norwegen, Schweden, Finnland, Dänemark, Australien und Neuseeland) die zweithäufigste Ursache für eine Revisionsoperation bei Kniegelenksprothesen (14,8%) und die dritthäufigste Ursache für Revisionen bei Hüftgelenksprothesen (7,5%) [3]. Bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von primären Gelenksprotheseninfektionen nach einer totalen Gelenkersatztherapie wird über eine Infektionsrate von 0,51-3,35% berichtet, mit einer kumulativen Inzidenz von 1,17% [4]. Die Inzidenz ist abhängig vom Gelenkersatz, mit einer Häufung von Kniegelenksprotheseninfektionen gegenüber Hüftgelenksprotheseninfektionen [5]. PJI ist eine schwerwiegende Komplikation, einhergehend mit einer erhöhten Mortalität verglichen zu Personen mit aseptischen Revisionen [6].

1.1.2 Erregerspektrum von Gelenksprotheseninfektionen

Die Gruppe der Gram-positiven Bakterien ist am häufigsten verantwortlich für die Entstehung von PJIs bei Hüft- und Kniegelenksprothesen. *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken (CoNS; coagulase-negative staphylococci) sind darunter die am meisten identifizierten Erreger [7-11]. Unter Betrachtung der Subgruppe der CoNS ist *Staphylococcus epidermidis* das am häufigsten vorzufindende Pathogen [8, 9]. In einer multizentrischen Kohorten-Studie aus Spanien mit 2.524 Personen, in der die mikrobiologischen Häufigkeiten bei PJI untersucht wurde, konnte bei 77,7% der Kultur-positiven PJIs aerobe Gram-positive Kokken nachgewiesen werden. Insgesamt entsprachen 39,6% CoNS (*Staphylococcus epidermidis*: 23,3%) und 28,1% *Staphylococcus aureus*. Über die Häufigkeit von *Streptococcus spp.* (9%) und *Enterococcus spp.* (8%) wurde in einem geringeren Prozentsatz berichtet [9]. Es findet sich, abhängig von der Betrachtung unterschiedlicher Erhebungen, entweder *Staphylococcus epidermidis* oder *Staphylococcus aureus* als das am häufigsten nachgewiesene Pathogen [7-9].

Der zugrundeliegende Erregertyp steht im gewissen Ausmaß im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Infektion nach Gelenksprothesenimplantation [11, 12]. Bei frühen Gelenksprotheseninfektionen (PJI innerhalb eines Monats nach Operation) zeigt sich prozentuell eine höhere Anzahl von Erregern wie *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* und gram-negativen Bakterien (GNB, gram-negative bacilli). Diese Beobachtung findet sich auch in der Betrachtung der Erreger von polymikrobiellen Infektionen [11, 12]. CoNS, darunter *Staphylococcus epidermidis*, sind im Vergleich am häufigsten bei Episoden einer spät-chronischen PJI nachzuweisen (PJI >3-12 Monate bzw. >12 Monate nach Operation) [11, 12].

Im Falle von akuten Episoden einer PJI, die aufgrund einer hämatogenen Streuung bedingt sind, finden sich vermehrt *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus spp.* als verursachende Mikroorganismen [12].

1.1.3 Pathogenese

Für die Entstehung einer PJI werden drei verschiedene Infektionswege beschrieben. Erstens kann es im Rahmen der Prothesenimplantation zur Einschleppung von Mikroorganismen und somit zu einer Kontamination des Operationsgebietes kommen.

Zweitens besteht die Möglichkeit, dass eine hämatogene Streuung von Mikroorganismen von einem entfernten Infektionsherd im Organismus Ursache für eine Infektion ist. Drittens kann das Auftreten einer PJI durch die Ausbreitung einer angrenzenden Infektion per continuitatem entstehen [13].

Für eine PJI spielt die Bildung von Biofilm eine entscheidende Rolle. Es kommt zur Einbettung von Mikroorganismen und deren Subpopulationen in eine extrazelluläre Matrix. Diese besteht aus Polysacchariden, extrazellulärer DNS und Proteinen und ist inter- bzw. intramikrobiell unterschiedlich. Die Entwicklung von Biofilm auf der Oberfläche von eingebrachten Fremdkörpern durchläuft verschiedene Stadien. Es erfolgt initial die Anhaftung von Mikroorganismen an einer Oberfläche, gefolgt vom Wachstum dieser auf der Oberfläche. Anschließend kommt es zu einer Biofilmreifung. Im weiteren Verlauf kann es auch zur Streuung der Mikroorganismen kommen. Die Bildung der extrazellulären Matrix, das langsame Wachstumsverhalten der Bakterien des Biofilms und das Vorhandensein von resistenten Subpopulationen haben einen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit antimikrobieller Substanzen gegenüber Mikroorganismen [7].

1.1.4 Klinisches Erscheinungsbild von Gelenksprotheseninfektionen

Eine PJI kann sich in unterschiedlicher Art und Weise klinisch präsentieren. Es können sowohl stark ausgeprägte Episoden als auch subklinische Verläufe bestehen [14]. Das klinische Erscheinungsbild einer akuten Infektion zeigt sich in Form von lokalen und systemischen Zeichen. Zu den möglichen lokalen Zeichen gehören das Auftreten von Schmerzen, einer Schwellung, einer Rötung, einer eingeschränkten Funktion des Gelenks oder eine Dehiszenz bzw. Sekretion im Bereich der Wunde. Eine systemische Komponente zeigt sich in Form von Fieber. Die klinische Präsentation einer chronischen PJI kann schwer von einer aseptischen Lockerung unterschieden werden [13]. Das Vorhandensein einer mit dem Gelenk kommunizierenden Fistel ist das einzige sichere, äußere Zeichen einer bestehenden PJI [14].

1.1.5 Diagnostik von Gelenksprotheseninfektionen

In der Literatur finden sich mehrere Bestrebungen zur Erstellung von Kriterien für die Diagnose von Gelenksprotheseninfektionen. Aktuell bestehen jedoch keine einheitlich anerkannten Diagnosekriterien für die Definition einer PJI [14-16].

Die European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) teilt die Diagnose einer PJI in drei Kategorien ein. Dabei wird zwischen „infection unlikely“, „infection likely“ und „infection confirmed“ unterschieden. Diese dreiteilige Einstufung in der Abklärung bei Verdacht auf Vorliegen einer PJI wird herangezogen, da die derzeitig zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden mit falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen behaftet sind. Aktuell steht kein diagnostisches Verfahren zur Verfügung, um eine Infektion sicher ausschließen zu können [14].

Für die Diagnose einer PJI nach EBJIS-Kriterien werden das klinische Erscheinungsbild, die Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP) aus dem Serum, die zytologische Untersuchung der Synovialflüssigkeit, die Detektion von Alpha-Defensin aus der Synovialflüssigkeit, mikrobiologische Untersuchungen, die Histologie aus Gewebeproben (High power field; 400-fache Vergrößerung) und nuklearmedizinische Bildgebungen herangezogen [14].

Eine PJI wird nach EBJIS-Kriterien bestätigt, wenn ein Kriterium aus der Kategorie „infection confirmed“ vorhanden ist. Personen mit Verdacht auf eine PJI erhalten die Kategorie „infection likely“, wenn ein klinisches Zeichen für eine Gelenksprotheseninfektion oder ein erhöhtes CRP im Labor vorliegt und zusätzlich ein weiteres positives Testergebnis aus dieser Kategorie besteht. Die Kategorie „infection likely“ soll darauf hinweisen, dass ein Risiko für das Vorliegen einer PJI besteht, eine Infektion jedoch nicht bestätigt werden kann [14]. Die genauen Angaben über die einzelnen Punkte der EBJIS- Kriterien sind der Abbildung 1. zu entnehmen.

Der mikrobiologische Erregernachweis kann präoperativ durch die Aspiration von Synovialflüssigkeit, durch die Entnahme von präoperativen Biopsien der Synovia bzw. bevorzugt durch die Entnahme von intraoperativen Gewebeproben erfolgen. Des Weiteren kann ein Erregernachweis durch das Verfahren der Sonikation gewonnen werden. Es sollen mindestens 5 intraoperative Gewebeproben für den mikrobiellen Erregernachweis abgenommen werden. Es liegt die Kategorie „infection-confirmed“ vor, wenn 2 oder mehr Proben denselben Erreger nachweisen bzw. durch das Sonikat ein Erreger festgestellt wird (cut-off Wert von > 50 Kolonie bildenden Einheiten/ml) [14].

Vor Revisionsoperationen sollte für zwei Wochen keine antimikrobielle Medikation verabreicht werden [14]. Kommt es vor der Abnahme von Proben für die Erregeridentifikation zur Gabe von antimikrobiellen Substanzen, so ist dies mit einer

schlechteren Sensitivität der Kulturergebnisse verbunden. Das steht im Zusammenhang mit dem zeitlichen Abstand zwischen Gabe der antimikrobiellen Substanzen und der Probengewinnung. Das Verfahren der Sonikation zeigt im zeitlichen Zusammenhang dabei eine höhere Sensitivität im Vergleich zu Kulturen von Gewebeproben [17]. Eine antimikrobielle Prophylaxe vor Operationsbeginn sollte jedoch nicht vorenthalten werden [18].

	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 ^g
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^{e,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 = $\frac{\text{synovial WBC}_{\text{observed}}}{\text{WBC}_{\text{blood}} / \text{RBC}_{\text{blood}} \times \text{RBC}_{\text{synovial fluid}}}$ 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.: EBJIS-Kriterien [14]

1.1.6 Therapie von periprothetischen Gelenksinfektionen

Die Behandlung einer PJI besteht in der Regel aus einer chirurgischen Intervention, begleitet von einer antimikrobiellen Therapie [19]. Es stehen unterschiedliche chirurgische Interventionsarten zur Verfügung. Die derzeit in der klinischen Routine üblichen Verfahren sind DAIR (debridement, antibiotics and implant retention) sowie die Durchführung eines einzeitigen oder zweizeitigen Wechsel des kompletten Gelenkimplantates [19, 20].

Für die chirurgische und antimikrobielle Behandlung einer PJI finden sich Empfehlungen in der Literatur, jedoch bestehen derzeit keine einheitlich anerkannten Therapiekriterien für die Behandlung einer PJI [13, 16, 19, 21].

Es wird für die Behandlung einer PJI die Verabreichung einer antiinfektiven Therapie über einen Zeitraum von 12 Wochen nach Operation angeraten [13, 19, 21]. Die Dauer der antimikrobiellen Therapie erfolgt unabhängig von der Art der chirurgischen Intervention [19]. Werden bei einem zweizeitigen Wechsel positive Erregerkulturen von intraoperativen Gewebeproben bei der Reimplantation des Gelenksimplantates gewonnen, ist die Dauer der antiinfektiven Therapie auf 12 Wochen nach Reimplantation der Gelenksprothese zu verlängern. Begonnen wird mit einer intravenösen (i.v.) Gabe der antimikrobiellen Therapie. Eine Umstellung auf eine orale (p.o.) antimikrobielle Therapie soll 14 Tage nach der Operation erfolgen. Voraussetzung dafür ist das Vorhandensein eines geeigneten oralen Antiinfektivums mit ausreichender Gewebeanreicherung und eine bestehende Kontrolle der Infektion (fehlende bzw. rückgängige Infektionsparameter, trockene Wunde bzw. zufriedenstellende lokale Verhältnisse) [13].

Die Auswahl der antiinfektiven Therapie richtet sich nach dem verursachenden Mikroorganismus, dem dazugehörigen Antibiogramm und dem durchgeführten Operationsschema. Im Falle von einem zweizeitigen Wechsel sollten im Zeitraum bis zur Reimplantation der Gelenksprothese keine Biofilm-wirksamen Antibiotika verabreicht werden. Bei Vorhandensein von *Staphylococcus spp.* als verursachendes Pathogen empfiehlt sich eine i.v. Therapie mit Flucloxacillin (Methicillin/Oxacillin-sensibel) bzw. Daptomycin oder Vancomycin (Methicillin/Oxacillin-resistent). Die orale Folgetherapie kann in beiden Fällen mit Levofloxacin, Doxycyclin, Cotrimoxazol oder Fusidinsäure durchgeführt werden. Eine Kombination mit Rifampicin wird empfohlen (nach

Reimplantation der definitiven Gelenksprothese). Im Falle von *Streptococcus spp.* kann eine i.v. Therapie mit Penicillin G bzw. Ceftriaxon durchgeführt werden, mit einer anschließenden p.o. Therapie in Form von Levofloxacin oder Amoxicillin. Bei Gram-positiven Anaerobiern (z.B. Cutibakterien) kann dasselbe antimikrobielle Schema verabreicht werden, mit dem Zusatz einer Kombinationstherapie mit Rifampicin. Im Falle von *Enterococcus spp.* ist die Auswahl der Therapie stark vom vorliegenden Resistenzmuster abhängig [21].

In begründeten Fällen müssen bei fehlendem Therapieerfolg „salvage-procedures“ als Therapieoption herangezogen werden. Hierbei kommen das Anlegen einer chronischen Fistel, die Durchführung einer Gridlestone-Operation oder die Anlage einer Arthrode in Frage. Als ultima ratio muss eine Amputation in Betracht gezogen werden [22].

Eine primär konservative Therapie mit antimikrobiellen Substanzen allein wird nicht empfohlen [19]. Eine akute PJI kann durch eine alleinige Behandlung mit einem Antiinfektivum nicht ausgeheilt werden und die Verzögerung einer chirurgischen Therapie kann die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges minimieren [21]. Die Durchführung einer rein antimikrobiellen Behandlung kann jedoch notwendig werden, wenn eine chirurgische Therapie nicht möglich ist oder verweigert wird [19]. Eine antimikrobielle Suppressionstherapie hat für die Behandlung einer PJI eine eingeschränkte Wirksamkeit und ist mit Nebenwirkungen behaftet [21].

1.2 Dalbavancin

1.2.1 Wirkungsweise und Wirkspektrum

Es handelt sich bei Dalbavancin um ein Lipoglykopeptid-Antibiotikum mit bakterizider Wirkung. Dalbavancin bindet an terminale D-Alanyl-D-Alanine des Stammpeptides im naszierenden Zellwandpeptidoglycan. Aufgrund der Unterbindung der Transpeptidierung und Transglycosylierung der Disaccharid-Untergruppen kommt es dabei zu einer Hemmung der Zellwandsynthese [23].

Das Wirkspektrum von Dalbavancin umfasst ausschließlich Gram-positive Bakterien [23]. Dalbavancin ist wirksam gegen Methicillin/Oxacillin resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) Isolate und Methicillin/Oxacillin resistente CoNS. Dalbavancin zeigt eine 16-fach

höhere Wirksamkeit gegenüber MSSA- und MRSA-Isolaten im Vergleich zu Vancomycin. Gegenüber CoNS hat Dalbavancin eine 16-32-fach höhere Aktivität als Vancomycin [24].

Dalbavancin ist wirksam gegenüber Vancomycin-sensiblen *Enterococcus spp.* (MIC₉₀ 0,06 µg/ml für *Enterococcus faecalis* bzw. MIC₉₀ 0,12 µg/ml für *Enterococcus faecium*). Eine verminderte Wirksamkeit von Dalbavancin zeigt sich gegenüber Vancomycin-resistenten *Enterococcus faecalis* und *faecium* Isolaten (VRE; vancomycin-resistant enterococcus). Die Sensibilität von Dalbavancin ist dabei abhängig vom vorliegenden Phänotyp [24]. Es besteht eine potentielle Wirksamkeit von Dalbavancin gegenüber VRE mit Phänotyp VanB und eine Resistenz für VRE mit Phänotyp VanA [25].

1.2.2 Minimale Hemmkonzentration

Vom European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) wurden Grenzwerte für die Minimale Hemmkonzentration (MIC; minimal inhibitory concentration) von Dalbavancin für *Staphylococcus spp.*, Streptokokken der Viridans Gruppe (Gruppe *Streptococcus anginosus*) sowie für Streptokokken der Gruppe A, B, C und G bestimmt. Für die jeweiligen Erreger wurden Werte für die MIC (mg/l) mit $\leq 0,125$ mg/l als sensibel und $> 0,125$ mg/l als resistent festgelegt [26]. EUCAST Breakpoint tables Version 12.0 legt keine Grenzwerte bezüglich der MIC für *Enterococcus spp.* (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) fest [26].

1.2.3 Pharmakokinetik

Dalbavancin besitzt eine mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit von 333-405 Stunden [23]. Das Lipoglykopeptid zeigt einen dosisabhängigen proportionalen Anstieg der Konzentration im Blutplasma bei Gaben von Einzeldosen zwischen 140 mg und 1.120 mg [27].

Es wurde eine gute Anreicherung von Dalbavancin in Knochen, Synovia und Synovialflüssigkeit festgestellt. Es konnte nach einer einmaligen Verabreichung einer Dosis von 1.000 mg eine Konzentration von 4,1 µg/g in Knochengewebe, 15,9 µg/g in Synovialgewebe und 6,2 µg/g in Synovialflüssigkeit beobachtet werden. Unter mehrmaliger einwöchentlicher Verabreichung von Dalbavancin über einen Zeitraum von 8

Wochen und einer kumulativen Dosis von bis zu 4.500 mg konnte keine Tendenz einer Akkumulation im Organismus festgestellt werden [28].

Dalbavancin bindet zu 93% reversibel an Plasmaprotein, dabei vorwiegend an Albumin [23]. Dalbavancin zeigt keine Interaktion mit CYP P450-Isoenzymen in der Leber im Sinne einer Induktion, Hemmung oder als Substrat. Nach einer einmaligen Gabe einer Dosis von 1.000 mg Dalbavancin erfolgt die Ausscheidung zu 19-33% unverändert über den Urin. 8-12% der Ausscheidung erfolgt über den Harn in Form eines Metaboliten (Hydroxy-Dalbavancin). 20% Prozent von Dalbavancin wird über die Fäzes ausgeschieden [23, 29].

1.2.4 Biofilmaktivität

Die Biofilmwirksamkeit von Dalbavancin wurde in verschiedenen in-vitro-Studien untersucht [30-33].

Dalbavancin zeigte in-vitro eine Reduktion der Bildung von Biofilm bei MRSA und MRSE Isolaten. Eine MBC (microbicidal biofilm concentration; Konzentration bei der es zu einer 50% Reduktion des Biofilms kommt) wurde bei einer Konzentration von 1-4 µg/ml für MRSA respektive bei einer Konzentration von 2-16 µg/ml für MRSE erreicht [30].

Dalbavancin zeigte bei der Untersuchung von 171 Staphylokokken-Isolaten, welche in Verbindung mit PJI standen, für MSSA, MRSA, MSSE und MRSE in-vitro eine MBBC₅₀ (minimum biofilm bactericidal concentration für 50% der getesteten Stämme) von 1 µg/ml. Für *Staphylococcus aureus* (MRSA und MSSA) zeigte sich eine MBBC₉₀ (minimum biofilm bactericidal concentration für 90% der getesteten Stämme) von 2 µg/ml. Bei *Staphylococcus epidermidis* (MRSE und MSSE) wurde eine MBBC₉₀ von 4 µg/ml erhoben [31]. Gegenüber Vancomycin-sensiblen Enterokokken zeigte Dalbavancin eine MBBC₅₀ von 0,5 µg/ml und eine MBBC₉₀ von 1 µg/ml. Konzentrationen für MBBC₅₀ und MBBC₉₀ bei VRE lagen bei >16 µg/ml [32].

Dalbavancin zeigte bei kultivierbaren Erregern von *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* in-vitro eine günstigere zeit- und konzentrationsabhängige Aktivität gegen eine Biofilmbildung im Vergleich zu Vancomycin. Dalbavancin hatte eine bessere Antibiofilm-Aktivität bei niedrigerer Konzentration und geringerer Zeitdauer.

Dieses Verhalten konnte gegenüber Biofilm auch bei Erregern reproduziert werden, welche auf Titan und Kobalt-Chrom Kulturplatten kultiviert wurden [33].

In-vivo zeigte Dalbavancin Wirksamkeit gegenüber Biofilm bei Infektionen von orthopädischen Implantaten in Ratten, welche durch MRSA verursacht wurden. Es kam zu einer Reduktion der Kolonie bildenden Einheiten an Implantat-Material und Knochen nach einem Therapieintervall von 7 bzw. 14 Tagen. Ebenfalls kam es zu einem histopathologischen Rückgang der Infektion [34].

1.2.5 Zulassung und Verwendung

Von der europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency) hat Dalbavancin eine Zulassung zur Behandlung von akuten Haut- und Weichteilinfektionen (ABSSSI; acute bacterial skin and skin structure infection) bekommen [23].

Neben der Behandlung von ABSSSI findet Dalbavancin Verwendung in der Behandlung weiterer durch Gram-positive Bakterien verursachte Infektionen wie Endokarditis, Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen (CRBSI; catheter related bloodstream infection), Osteomyelitis und PJI [35-37]. Das Antibiotikum hat für die Therapie dieser Entitäten keine Zulassung. Es handelt sich um eine Therapie im Sinne eines „off-label-use“.

1.2.6 Dalbavancin zur Behandlung von Gelenksprotheseninfektionen

Bis zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit wurden für die Verwendung von Dalbavancin bei periprothetischen Gelenksinfektionen verschiedene retrospektive „real-life“ Studien erhoben [35-40].

In einer retrospektiven Multicenter Studie wurde das Ein-Monat-Therapieoutcome von Dalbavancin bei verschiedenen Gram-positiven Infektionen untersucht, unter anderem Personen mit PJI. Es konnte von den insgesamt 20 Personen mit einer PJI bei 80% der Personen ein Therapieerfolg beobachtet werden [35].

In einer weiteren retrospektiven Multicenter Studie wurde das 90-Tage-Therapieoutcome bei 101 Personen erhoben, die eine off-label-Behandlung mit Dalbavancin erhalten haben. Insgesamt wurde bei 89 % Patientinnen und Patienten ein Therapieerfolg nachgewiesen.

Bei den 32 eingeschlossenen Personen mit einer PJI konnte bei 30 Personen ein Therapieerfolg erzielt werden [36].

In der Durchführung einer retrospektiven Kohortenstudie, in der der Therapieerfolg von Dalbavancin bei der Behandlung von PJIs nach einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1-Jahr dem einer Standard-of-Care (SoC) Therapie gegenübergestellt wurde (176 Personen; je 89 Personen pro Gruppe; 1:1 PS-matching), konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Hierbei ergaben sich Therapieerfolgsraten von 77,5% (Gruppe Dalbavancin) bzw. 74,2% (Gruppe Standard-of-Care) [40].

Es gibt verschiedene Beweggründe für die Verwendung von Dalbavancin außerhalb der Zulassungsindikation. Hierzu zählt, wenn durch eine antimikrobielle SoC-Therapie kein Behandlungserfolg eingetreten ist. Weitere Gründe für die Wahl von Dalbavancin sind Resistenzen gegenüber anderen Antiinfektiva, fehlende Compliance der Patientinnen und Patienten sowie das Auftreten von Nebenwirkungen oder Interaktionen bei anderen antimikrobiellen Therapien. Des Weiteren haben die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften, wie etwa die lange Halbwertszeit von Dalbavancin, einen Einfluss in der Auswahl des Antibiotikums für die Behandlung einer PJI [35-37].

1.2.7 Verabreichung und Dosisregime

Die Verabreichung von Dalbavancin erfolgt durch eine Infusionslösung i.v. über einen Zeitraum von 30 Minuten. Die Empfehlung für die Dosis und Dauer zur Behandlung von erwachsenen Personen sieht die Verabreichung einer einmaligen Infusion von 1.500 mg Dalbavancin vor. Alternativ erfolgt eine Gabe von zwei Dosen mit initial 1.000 mg gefolgt von 500 mg eine Woche danach [23]. Die Verabreichung einer einmaligen Dosis von 1.500 mg zeigte in der Gegenüberstellung zu einem Zwei-Dosis-Regime mit 1.000 mg an Tag 1 gefolgt von 500 mg an Tag 8 ein vergleichbares Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil [41].

Eine Dosisanpassung soll bei Personen durchgeführt werden, die an einer schweren Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min leiden. Diese soll durch die Verabreichung einer einzelnen Dosis von 1.000 mg Dalbavancin erfolgen.

Alternativ erfolgt eine Gabe von zwei Infusionen mit einer Dosis von 750 mg an Tag 1 gefolgt von einer zweiten Dosis mit 375 mg an Tag 8 [23].

Die Konzentration von Dalbavancin im Blutplasma wird im Rahmen einer Hämodialyse kaum beeinflusst. Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben Personen die regelmäßig eine Hämodialyse erhalten (bis zu 3-mal pro Woche) eine ähnliche Konzentration im Blutplasma. Die Verabreichung von Dalbavancin kann unabhängig vom Zeitpunkt der Dialyse erfolgen [29]. Patientinnen und Patienten die sich kontinuierlich einer Hämodialyse unterziehen, benötigen keine Dosisanpassung [23].

Es kann durch die Gabe von 2 Dosen Dalbavancin mit jeweils 1.500 mg an Tag 1 und an Tag 8 ein ausreichend hoher Wirkspiegel im Plasma und im Knochengewebe für einen Zeitraum von 8 Wochen erreicht werden, um eine Minimale Hemmkonzentration für 99,9% der getesteten Stämme (MIC_{99,9}) für *Staphylococcus aureus* aufrecht zu erhalten [28]. In einer Phase-II kontrolliert randomisierten Studie wurde die Verwendung eines Zwei-Dosis-Regime von Dalbavancin (1.500 mg Dalbavancin an Tag 1 und Tag 8) bei der Behandlung von Personen mit Osteomyelitis untersucht. Hierbei konnte eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet werden [42].

1.2.8 Nebenwirkungen

Die Verwendung von Dalbavancin zeigte in einer gepoolten Analyse von klinisch randomisierten, vergleichenden Studien der Phase-II und Phase-III eine gute Verträglichkeit und ein günstiges Nebenwirkungsprofil in Gegenüberstellung zu anderen vergleichbaren Antibiotika (Vancomycin, Cephalosporine, Oxacillin, Nafcillin und Linezolid). Die häufigsten Nebenwirkungen, die nach Beginn der Therapie mit Dalbavancin auftraten (treatment-emergent adverse events), waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe, Obstipation, Pruritus, Schlaflosigkeit, Ausschlag und das Auftreten von Harnwegsinfektionen. Schwere Nebenwirkungen, die durch den Gebrauch von Dalbavancin in Verbindung gebracht wurden (treatment related serious adverse events), waren mit 0,2% selten. Sie äußerten sich als anaphylaktische Reaktion, Leukopenie und Cellulitis [43]. In einer gesonderten Untersuchung von zwei klinischen Studien der Phase-III und einer klinischen Studie der Phase-IIIb wurde die potentielle Nephrotoxizität (definiert als ein Anstieg des Serumkreatinins um 50% vom Ausgangswert oder ein absoluter Anstieg von Kreatinin um 0,5 mg/dl) von Dalbavancin untersucht. Eine

solche konnte bei 3,7% der untersuchten Personen (49/1325 Personen) festgestellt werden [44].

1.3 Ziele dieser Studie

Ziel dieser Arbeit war es darüber Erkenntnis zu gewinnen, ob der „off-label“ Einsatz des Antiinfektivums Dalbavancin bei der Behandlung von Gram-positiven PJIs die gleiche Wirksamkeit zeigt wie SoC antimikrobielle Therapien.

2 Material und Methoden

Wir führten eine retrospektive single-center Studie durch. Die notwendigen Daten wurden aus dem Krankenhausinformationssystem des LKH-Universitätsklinikums Graz gewonnen.

Es wurden alle Patientinnen und Patienten in diese Studie eingeschlossen, die von Jänner 2017 bis Dezember 2020 aufgrund einer Gelenksprotheseninfektion („infection-confirmed“ bzw. „infection-likely“ nach EBJIS [14]), verursacht durch Gram-positive Erreger, an der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie der Medizinischen Universität Graz operiert wurden.

2.1 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Fehlender Nachweis einer Infektion („infection-unlikely“ nach EBJIS [14])
- Nachweis von Gram-negativen Erregern oder von Pilzen als Erreger der Gelenksprotheseninfektion
- Nachweis von gemischten Infektionen (z.B. Gram-positiver Erreger plus Gram-negativer Erreger)
- Kein Nachweis eines Erregers als Auslöser der Gelenksprotheseninfektion
- Mehr als eine PJI-Episode zur selben Zeit
- Fehlender kurativer Therapieansatz zur Behandlung der PJI (d.h. Durchführung einer antimikrobiellen Suppressionstherapie bzw. Anlage einer Fistel am betroffenen Gelenk oder keine prothesenerhaltende Therapie)
- Vorzeitiges Versterben einer Person vor Entlassung aus dem stationären Aufenthalt (ohne Erhalt einer oralen bzw. ambulanten antimikrobiellen Folgetherapie)
- Patientinnen und Patienten mit keinem vergleichbaren Therapieverlauf chirurgisch bzw. infektiologisch (fehlende Reimplantation einer definitiven Gelenksprothese, Reimplantation nach Girdlestone-Situation nicht im Sinne eines mehrzeitigen Wechsels, fehlender Erhalt einer antimikrobiellen Folgetherapie, fehlender Erhalt einer für die Behandlung einer PJI geeigneten antimikrobiellen Therapie)
- Patientinnen und Patienten mit fehlenden oder unvollständigen Falldaten in der Krankengeschichte

2.2 Definitionen

Die Definition der Gelenksprotheseninfektionen erfolgte nach den Kriterien der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) [14].

2.3 Zielgrößen

Als Hauptzielgröße der Untersuchung wurde der Therapieerfolg bei der Behandlung einer Gelenksprotheseninfektion bei Personen mit Erhalt einer Dalbavancin-Therapie bzw. einer antimikrobiellen Standard-of-Care-Therapie festgelegt. Der Therapieerfolg wurde definiert durch fehlende klinische, laborchemische sowie mikrobiologische Anzeichen einer Infektion 1 Jahr nach dem Datum der letzten Operation. Ein fehlender Therapieerfolg wurde definiert durch Persistieren oder Rezidivieren der behandelten Gelenksprotheseninfektion, die Durchführung einer aseptischen Revision der betroffenen Gelenksprothese (im Falle einer aseptischen Prothesenlockerung ohne Anzeichen einer PJI) bzw. vorzeitiges Versterben der Personen. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden die ambulanten orthopädischen Kontrolluntersuchungen des betroffenen Gelenks und die orthopädischen stationären Befunde der Patientinnen und Patienten herangezogen. Als Nebenzielgröße wurde zudem der Therapieerfolg nach einem halben Jahr nach der letzten Operation erhoben.

Folgende Daten wurden für alle in die Studie eingeschlossenen Personen erhoben:

- Demographische Daten: Alter, Geschlecht, Immunsuppression (medikamentös) bzw. Zustand nach (St.p.; Status post) Transplantation (solid-organ, Stammzellen)
- Orthopädische Daten: betroffenes Gelenk, EBJIS Einteilung („infection-confirmed“ bzw. „infection-likely“), Operationsschema (DAIR, einzeitiger Wechsel, zweizeitiger Wechsel etc.), Voroperation am betroffenen Gelenk
- Mikrobiologische Daten: nachgewiesene Erreger
- Therapeutische Daten: Art der Standard-of-Care (SoC) Therapie, Schema der Dalbavancin-Therapie (z.B. 1.500mg an Tag 1 und Tag 8, etc.), verabreichte Gesamtdosis an Dalbavancin, Zeitpunkt der Dalbavancingabe (vor oder nach Reimplantation), Nebenwirkungen, begleitende Antibiotikatherapie mit Dalbavancin
- Therapieoutcome (Gruppe Dalbavancin und Gruppe Standard-of-Care)

2.4 Ethik

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor (EK 34-137 ex 21/22).

2.5 Statistik

Die gewonnenen Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel 2021 erhoben. Metrische Variablen wurden als Durchschnitt \pm Standardabweichung und als Range dargestellt. Um normalverteilte metrische Variablen zu vergleichen (z.B. Alter), wurde der t-Test für zwei unabhängige Stichproben verwendet. Nominale Variablen wurden in Prozentwerten angegeben. Um nominale Variablen zu vergleichen (z.B. Outcome bei verschiedenen Indikationen), wurden Fishers Exact Test oder Chi Quadrat Test verwendet. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 27 durchgeführt.

3 Ergebnisse

Es erfolgte die Erhebung des Studienkollektivs aus einer Liste von 230 Patientinnen und Patienten. Die Liste wurde von der Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie der Medizinischen Universität Graz erstellt. Die Datenerhebung und die damit verbundene Überprüfung des Therapieerfolgs der eingeschlossenen Personen wurde mit 29.06.2022 beendet. Es wurden 93 Patientinnen und Patienten herausgefiltert, welche die Einschlusskriterien erfüllt haben (Abbildung 2.).

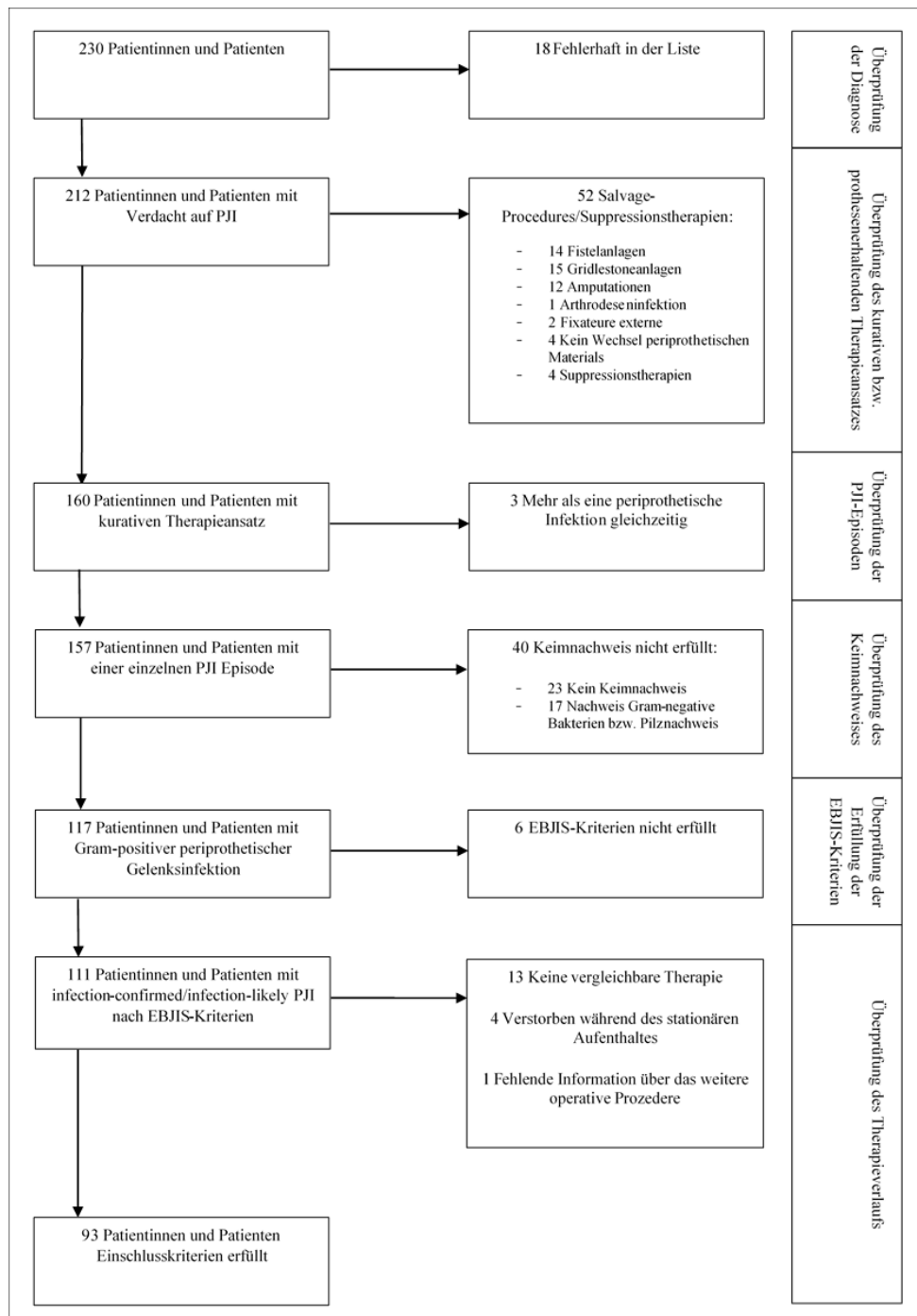


Abbildung 2.: Darstellung des Arbeitsprozesses zur Gewinnung des Studienkollektivs

Von diesen 93 Personen bekamen 29 Personen (31,2%) eine Therapie mit Dalbavancin, 64 Personen (68,8%) erhielten eine SoC-Therapie.

3.1 Demographische Daten

In der Gruppe der Dalbavancin-Therapie befanden sich 16 Frauen (55,2%) und 13 Männer (44,8%) mit einem Altersdurchschnitt von 68,2 Jahren \pm 10,2. Die Gruppe der SoC-Therapie beinhaltete 28 Frauen (43,8%) und 36 Männer (56,3%), die einen Altersdurchschnitt von 70,0 Jahren \pm 12,6 hatten. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf Alter und Geschlechterverteilung.

Insgesamt befanden sich 61 Knieprothesen- (65,6%) und 32 Hüftprotheseninfektionen (34,4%) in diesem Studienkollektiv, ohne einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe Dalbavancin und SoC (Chi Quadrat $p = 0,160$) festgestellt haben zu können. Mit den vorhandenen Befunden konnten insgesamt 89 Personen (95,7%) der Kategorie „infection-confirmed“ (nach EBJIS Kriterien [14]) zugeordnet werden. 4 Personen (4,3%) erhielten die Kategorie „infection-likely“. Jene Personen, die der Kategorie „infection-likely“ zugeordnet wurden, kamen alle aus der Gruppe der SoC-Therapie. Hierbei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Fishers Exact $p = 0,306$).

Eine medikamentöse Immunsuppression bzw. eine Immunsuppression nach einer Transplantation („solid organ“- oder Stammzelltransplantation) lag bei insgesamt 6 Personen (6,5%) vor. 4 Personen stammten dabei aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie (Fishers Exact $p = 0,073$).

Bei 29 Personen (31,2%) hatte bereits in der Vergangenheit eine Revisionsoperation an der Prothese des betroffenen Gelenks stattgefunden, mit einem prozentuell höheren Anteil in der Gruppe der Dalbavancin-Therapie. Es zeigte sich dabei jedoch keine statistische Signifikanz im Vergleich zur Gruppe der SoC-Therapie (37,9% vs. 28,1%; Chi Quadrat $p = 0,344$).

		Dalbavancin	Standard-of-Care	p-Wert
Anzahl der Personen		29 (31,2%)	64 (68,8%)	
Geschlecht	Weiblich	16 (55,2%)	28 (43,8%)	0,307
	Männlich	13 (44,8%)	36 (56,3%)	
Alter in Jahren ± Standardabweichung [Spannweite]		68,2±10,2 [42-87]	70,0±12,6 [30-90]	0,522
Immunsuppression/St.p.	Ja	4 (13,8%)	2 (3,1%)	0,073
Transplantation	Nein	25 (86,2%)	62 (96,9%)	
Gelenksprothese	K-TEP	22 (75,9%)	39 (60,9%)	0,160
	H-TEP	7 (24,1%)	25 (39,1%)	
EBJIS	„infection-confirmed“	29 (100%)	60 (93,8%)	0,306
	„infection-likely“	0 (0%)	4 (6,3%)	
Revisionsoperation*	Ja	11 (37,9%)	18 (28,1%)	0,344
	Nein	18 (62,1%)	46 (71,9%)	
Anzahl der Personen (Prozent); H-TEP: Hüftgelenks-Totalendoprothese, K-TEP: Kniegelenks-Totalendoprothese; *Revisionsoperation: Dokumentation über Durchführung einer Operation an liegender Gelenks-Endoprothese bzw. Wechsel der Gelenks-Endoprothese in der Vergangenheit				

Tabelle 1.: Darstellung der demographischen Grundcharakteristika

3.2 Operatives Vorgehen

In der operativen Versorgung der Patientinnen und Patienten kamen als kurative bzw. prothesenerhaltende Therapie DAIR, einzeitiger Wechsel, zweizeitiger Wechsel, dreizeitiger Wechsel, vierzeitiger Wechsel und die Anlage einer Girdlestone-Situation mit anschließender Reimplantation der Gelenksprothese (im Sinne eines mehrzeitigen Wechsels) zum Einsatz. Bei einer Person aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie wurde im selben stationären Aufenthalt nach einer DAIR-Behandlung der Entschluss für einen zweizeitigen Wechsel gefasst. Bei einer anderen Person aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie wurde auch im gleichen stationären Aufenthalt nach einem einzeitigen Wechsel eine DAIR-Prozedur durchgeführt. Bei beiden Personen wurde Dalbavancin erst nach der zweiten Operation verabreicht.

Operatives Verfahren	Dalbavancin		Standard-of-Care		Gesamtes Studienkollektiv
	K-TEP	H-TEP	K-TEP	H-TEP	Alle Prothesen
DAIR	3/29 (10,3%)	3/29 (10,3%)	8/64 (12,5%)	9/64 (14,1%)	23/93 (24,7%)
einzeitiger Wechsel	2/29 (6,9%)	-	13/64 (20,3%)	8/64 (12,5%)	23/93 (24,7%)
zweizeitiger Wechsel	13/29 (44,8%)	3/29 (10,3%)	15/64 (23,4%)	6/64 (9,4%)	37/93 (39,8%)
dreizeitiger Wechsel	3/29 (10,3%)	-	2/64 (3,1%)	-	5/93 (5,4%)
vierzeitiger Wechsel	-	-	1/64 (1,6%)	-	1/93 (1,1%)
Reimplantation nach Girdlestone-Situation	-	-	-	2/64 (3,1%)	2/93 (2,2%)
DAIR + zweizeitiger Wechsel	1/29 (3,4%)	-	-	-	1/93 (1,1%)
einzeitiger Wechsel + DAIR	-	1/29 (3,4%)	-	-	1/93 (1,1%)
Anzahl der Personen (Prozent); H-TEP: Hüftgelenks-Totalendoprothese, K-TEP: Kniegelenks-Totalendoprothese					

Tabelle 2.: Auflistung der Auswahl der operativen Therapieformen

Operatives Verfahren	Dalbavancin	Standard-of-Care	p-Wert
DAIR	6/29 (20,7%)	17/64 (26,6%)	0,014
einzeitiger Wechsel	2/29 (6,9%)	21/64 (32,8%)	
zweizeitiger Wechsel	16/29 (55,2%)	21/64 (32,8%)	
Andere Therapieverfahren	5/29 (17,2%)	5/64 (7,8%)	
Anzahl an Personen (Prozent)			

Tabelle 3.: Zusammenfassung der operativen Verfahren

Zwischen den Gruppen Dalbavancin und SoC zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Anwendung der durchgeführten operativen Verfahren (Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton $p = 0,014$). 55,2% der Personen aus der Gruppe der Dalbavancin Therapie erhielten einen zweizeitigen Wechsel. Die Durchführung eines

einzeitigen Wechsel erfolgte in dieser Gruppe bei 6,9% der Personen. Demgegenüber standen jeweils 32,8% der Personen aus der Gruppe der SoC Therapie, die einen einzeitigen bzw. zweizeitigen Wechsel erhalten haben.

Insgesamt erhielten 47 Personen ≥ 2 Operationen im Verlauf ihrer Behandlung. Unter Berücksichtigung aller operativen Verfahren vergingen im Mittel 58 Tage ± 39 zwischen 1. und 2. Operation [Spannweite: 4-180 Tage; Gruppe Dalbavancin: 21 Personen, 51 Tage ± 42 // Gruppe SoC: 26 Personen, 65 Tage ± 36]. Bei 8 Patientinnen und Patienten wurden ≥ 3 Operationen durchgeführt. Zwischen 2. und 3. Operation lagen im Mittel 53 Tage ± 36 [Spannweite: 5-92 Tage; Gruppe Dalbavancin: 4 Personen, 52 Tage ± 41 // Gruppe SoC: 4 Personen, 54 Tage ± 36].

3.3 Mikrobiologische Ergebnisse

Bei 69 Personen (74,2%) wurde entweder präoperativ durch die Durchführung einer Gelenkspunktion bzw. intraoperativ im Rahmen der 1. Operation (mithilfe von Gewebeproben, Abstrichen bzw. Sonikation) eine monobakterielle Infektion festgestellt. Bei 22 Personen (23,7%) wurden ≥ 2 verschiedene Keime initial festgestellt (Keimnachweis präoperativ bzw. intraoperativ). Bei 2 Personen mit einer „infection-confirmed“-PJI (nach EBJIS-Kriterien [14]) konnte initial kein Keimnachweis gewonnen werden. Bei diesen Personen erfolgte ein Keimnachweis im Rahmen der 2. Operation (Spacer-Explantation und Reimplantation der neuen Gelenksprothese). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei der Einteilung des initialen Keimnachweises (Monomikrobiell, Polymikrobiell bzw. kein Keimnachweis) zwischen den Gruppen Dalbavancin und SoC (Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton $p = 0,310$).

Insgesamt konnte bei 21 von 47 Personen (44,7%), die mehr als eine Operation zur Versorgung der PJI erhalten haben, nach der 2. Operation ein Keimnachweis gewonnen werden. Es fanden sich statistisch signifikant mehr Keimnachweise im Rahmen der 2. operativen Versorgung innerhalb der Gruppe der Dalbavancin-Therapie im Vergleich zur Gruppe der SoC-Therapie (Chi-Quadrat $p = 0,033$). Bei 11/21 Personen (52,4%) zeigte der Keimnachweis einen anderen Mikroorganismus gegenüber jenem zur initialen Operation [Gruppe Dalbavancin: 6/13 Personen (46,2%) // Gruppe SoC: 5/8 Personen (62,5%)]. Bei 2 Personen mit einem dreizeitigen Wechsel aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie erfolgte auch nach der 3. Operation ein Keimnachweis.

	Gesamt	Dalbavancin	Standard-of-Care	p-Wert
Monobakterielle Infektion (initialer Keimnachweis)	69/93 (74,2%)	19/29 (65,5%)	50/64 (78,1%)	0,310
Polybakterielle Infektion (initialer Keimnachweis)	22/93 (23,7%)	9/29 (31,0%)	13/64 (20,3%)	
Kein Keimnachweis (initial)	2/93 (2,2%)	1/29 (3,4%)	1/64 (1,6%)	
Keimnachweis nach der 2. Operation	21/47 (44,7%)	13/21 (61,9%)	8/26 (30,8%)	0,033
Kein Keimnachweis nach der 2. Operation	26/47 (55,3%)	8/21 (38,1%)	18/26 (69,2%)	
Keimnachweis nach der 3. Operation	2/8 (25%)	2/4 (50%)	0/4 (0%)	0,429
Kein Keimnachweis nach der 3. Operation	6/8 (75%)	2/4 (50%)	4/4 (100%)	
Anzahl der Personen (Prozent)				

Tabelle 4.: Darstellung des Zeitpunktes einer Keimgewinnung

In diesem Kollektiv aus rein Gram-positiven mono- und polymikrobiellen PJIs waren die häufigsten Vertreter Bakterien aus der Gruppe der Staphylokokken (72,7%). Hierbei wurden insbesondere *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* als verursachende Mikroorganismen entdeckt. *Staphylococcus aureus* zeigte sich im Verlauf bei insgesamt 24,2% der nachgewiesenen Mikroorganismen, *Staphylococcus epidermidis* bei 31,8%. Bei 4/32 Personen (12,5%) mit *Staphylococcus aureus* Isolaten konnte im Verlauf ein MRSA und bei 29/42 Personen (69,0%) mit *Staphylococcus epidermidis* Isolaten ein MRSE nachgewiesen werden. 10,6% der nachgewiesenen Mikroorganismen entsprachen *Streptococcus spp.*. Es wurde von insgesamt 21 Personen mit einem Keimnachweis im Rahmen der 2. Operation bei 15 Personen (71,4%) [Gruppe Dalbavancin: 9/13 Personen (69,2%) // Gruppe SoC: 6/8 Personen (75,0%)] *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Von diesen entsprachen 86,7% MRSE Isolaten.

Keimnachweis	Dalbavancin	Standard-of-Care	Gesamt
<i>Staphylococcus spp.</i>	36 (75%)	60 (71,4%)	96 (72,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 (20,8%)	22 (26,2%)	32 (24,2%)
<i>CoNS</i>	26 (54,2%)	38 (45,2%)	64 (48,5%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	17 (35,4%)	25 (29,8%)	42 (31,8%)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	5 (10,4%)	4 (4,8%)	9 (6,8%)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2 (4,2%)	3 (3,6%)	5 (3,8%)
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 (2,1%)	3 (3,6%)	4 (3%)
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i>	-	1 (1,2%)	1 (0,8%)
<i>Staphylococcus capitis</i>	-	1 (1,2%)	1 (0,8%)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (2,1%)	-	1 (0,8%)
<i>CoNS nicht näher bezeichnet</i>	-	1 (1,2%)	1 (0,8%)
<i>Streptococcus spp.</i>	1 (2,1%)	13 (15,5%)	14 (10,6%)
<i>Enterococcus spp.</i>	3 (6,3%)	-	3 (2,3%)
<i>Andere Gram-positive Mikroorganismen</i>	8 (16,7%)	11 (13,1%)	19 (14,4%)
<i>Cutibacterium spp./ Propionibacterium spp.</i>	3 (6,3%)	5 (6%)	8 (6,1%)
<i>Parvimonas micra</i>	-	2 (2,4%)	2 (1,5%)
<i>Corynebacterium spp.</i>	3 (6,3%)	-	3 (2,3%)
<i>Rothia mucilaginosa</i>	-	1 (1,2%)	1 (0,8%)
<i>Bacillus cereus</i>	1 (2,1%)	1 (1,2%)	2 (1,5%)
<i>Fingoldia magna</i>	-	2 (2,4%)	2 (1,5%)
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (2,1%)	-	1 (0,8%)
Anzahl der Keimnachweise (Prozent); Ein mehrmaliger Keimnachweis desselben Mikroorganismus bei einer Person (unabhängig vom Zeitpunkt der Keimgewinnung) wurde einmalig erhoben. Das Vorliegen von mehreren verschiedenen Isolaten desselben Mikroorganismus (in Bezug auf das Wirkspektrum) bei einer Person wurde nicht in der Erhebung beachtet			

Tabelle 5.: Darstellung des mikrobiologischen Spektrums

In Hinsicht auf das mikrobiologische Spektrum zeigte sich zwischen den Gruppen Dalbavancin und SoC ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Verteilung von Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken und anderen Mikroorganismen (Exakter Test nach Fisher-Freeman-Halton $p = 0,010$).

3.4 Therapieschema Gruppe der Dalbavancin-Therapie

Von den 29 Personen, die im Rahmen der antiinfektiven Behandlung Dalbavancin erhalten haben, bekamen 7 Personen (24,1%) eine Dalbavancin-Monotherapie und 22 Personen (75,9%) eine Kombinationstherapie mit anderen Antiinfektiva.

Monotherapie	Anzahl der Personen
Dalbavancin	7
Kombinationstherapie	Anzahl der Personen
Dalbavancin + Rifampicin	14
Dalbavancin + Fusidinsäure	4
Dalbavancin + Doxycyclin	1
Dalbavancin + Minocyclin	1
Dalbavancin + Minocyclin+ Rifampicin	1
Dalbavancin + Ciprofloxacin + Rifampicin	1

Tabelle 6.: Auflistung der antimikrobiellen Therapieformen mit Dalbavancin

Bei 3 Personen wurde im Verlauf die antimikrobielle Therapie mit Dalbavancin beendet und die Behandlung durch eine andere antiinfektive Therapie ersetzt. Bei einem Patienten wurde die Therapie mit Dalbavancin und Fusidinsäure aufgrund steigender CRP-Werte und erhöhten Kreatinin beendet. Bei einer anderen Patientin wurde Dalbavancin aufgrund einer vorliegenden Teicoplanin-Resistenz des verursachenden Mikroorganismus und einer persistierenden Infektion bei Reimplantation der Prothese nicht weiter verabreicht. Bei der dritten Person wurde bei einer Patientin keine Angabe bezüglich des Wechsels der antimikrobiellen Folgetherapie angegeben. Alle drei Personen wurden in der Auswertung des Therapieerfolges berücksichtigt.

Fallnummer	Prothese	Operatives Verfahren	Mikroorganismus	Therapieschema antimikrobielle Folgetherapie	Wechsel Therapieschema antimikrobielle Folgetherapie	Dalbavancin Verabreichung	Gründe des Therapiewechsels
DAL015	K-TEP	dreizeitiger Wechsel	1. Operation: MSSA; 2. Operation: MRSE + Corynebacterium spp.	Dalbavancin	Minocyclin + Rifampicin	Nach der 2. Operation	Keine Angabe
DAL023	K-TEP	DAIR + zweizeitiger Wechsel	MRSA	Dalbavancin + Fusidinsäure	Clindamycin + Fusidinsäure	Nach der 2. Operation	Steigende CRP-Werte und erhöhtes Kreatinin
DAL029	K-TEP	zweizeitiger Wechsel	MRSE + Streptokokkus salvarius	Dalbavancin + Fusidinsäure	Linezolid + Minocyclin + Rifampicin	Nach der 1. Operation	Teicoplanin Resistenz MRSE; persistierender Infekt bei Reimplantation (Spacerinfekt)

Tabelle 7.: Auflistung der Fälle mit Wechsel der Dalbavancin-Therapie

Es wurden verschiedene Schemata in der Verabreichung von Dalbavancin bei der Therapie von PJI verwendet. 14 Personen erhielten eine 2-malige Dosis von Dalbavancin mit 1.500 mg an Tag 1 und an Tag 8. 14 Personen erhielten eine kumulative Dosis von 4.500 mg Dalbavancin, davon 13 Personen mit einer insgesamt 3-maligen Gabe von 1.500 mg. 1 Person erhielt initial 1.000 mg und anschließend 500 mg 1-mal wöchentlich für 7 weitere Wochen. Eine Person bekam eine 4-malige Gabe von 1.500 mg Dalbavancin mit einer kumulativen Dosis von 6.000 mg.

Anzahl der Gaben von Dalbavancin	Dosisregime	Kumulative Dosis	Anzahl an Personen
2	1.500 mg Tag 1 und Tag 8	3.000 mg	14
3	1.500 mg Tag 1, Tag 8 und \geq Woche 6	4.500mg	12
3	1.500 mg nach 1. Operation + 1.500 mg Tag 1 und Tag 8 nach 2. Operation	4.500mg	1
8	1.000 mg an Tag 1, gefolgt von 1 x 500 mg 1-mal wöchentlich für insgesamt 7 Wochen	4.500mg	1
4	1.500 mg Tag 1, Tag 8, Woche 6 und Woche 11	6.000mg	1

Tabelle 8.: Auflistung der verschiedenen angewendeten Dosisregime von Dalbavancin

Dalbavancin wurde bei 16 Personen mit Durchführung eines zweizeitigen Wechsel 14-mal nach der 2. Operation (Explantation des Gelenkspacers und anschließende Reimplantation der Gelenksprothese) verabreicht. Bei einer Person erfolgte eine Gabe vor und nach Reimplantation der Gelenksprothese. Bei einer anderen Person erfolgte die Gabe nur nach der Prothesenexplantation. Bei den 3 Personen mit einem dreizeitigen Wechsel wurde bei zwei Dalbavancin nach der 3. Operation (Reimplantation der Gelenksprothese) infundiert, die dritte Person erhielt Dalbavancin ausschließlich nach der 2. Operation (Spacerwechsel). Im Falle der Person mit Durchführung einer DAIR und anschließendem zweizeitigen Wechsel erfolgte die Verabreichung von Dalbavancin nur nach der 2. Operation (Prothesenexplantation und Implantation eines Gelenkspacers). Dalbavancin wurde den Patientinnen und Patienten als ambulante Folgetherapie nach der stationären Entlassung

aus dem Krankenhaushalt verabreicht, bei zuvor erhaltener i.v. antiinfektiver Therapie mit anderen antimikrobiellen Substanzen.

Falls vorhanden, wurden folgende Gründe für die Auswahl von Dalbavancin zur Therapie der PJI angegeben: keine suffiziente orale Therapie vorhanden bzw. zugrundeliegende Resistenzsituation, Therapienebenwirkungen der vorangegangenen antimikrobiellen Therapie, Vorliegen von Komorbiditäten und fehlende Therapiecompliance.

3.5 Therapieschema Gruppe der Standard-of-Care-Therapie

Im Rahmen der Behandlung der Personen aus der Gruppe der SoC-Therapie kamen insgesamt 20 verschiedene antimikrobielle Therapieformen als orale Folgetherapie zum Einsatz. 27 Personen (42,2%) bekamen eine orale Folgetherapie mit Levofloxacin und Rifampicin nach der letzten operativen Versorgung ihrer PJI. Weitere häufigere Therapieformen waren Doxycyclin und Rifampicin (6 Personen; 9,4%), Moxifloxacin und Rifampicin (6 Personen; 9,4%), sowie auch eine Levofloxacin Monotherapie (5 Personen; 7,8%). Andere antimikrobielle Substanzen, die in der Gruppe der SoC-Therapie als orale Folgetherapie zum Einsatz kamen, waren Clindamycin, Minocyclin, Amoxicillin bzw. Amoxicillin/Clavulansäure, Fusidinsäure, Cotrimoxazol, Cefalexin und Penicillin (orale Folgetherapie nach der letzten Operation zur Behandlung der PJI-Episode). Bei 7 Personen erfolgte eine Änderung der Therapie im Verlauf der antimikrobiellen Behandlung nach der letzten operativen Versorgung, davon 4 Personen mit einer Therapie mit Levofloxacin und Rifampicin.

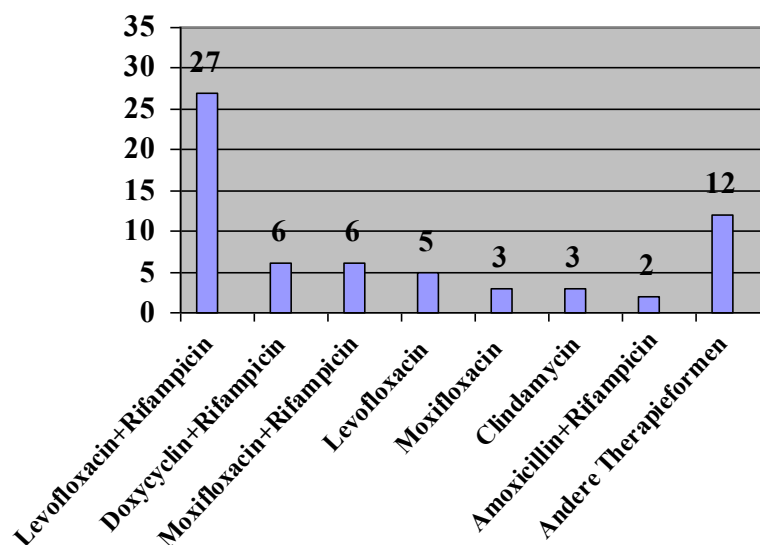


Abbildung 3.: Auflistung der Therapieformen SoC-Therapie

3.6 Therapienebenwirkungen

Im Verlauf fand bei 3/29 Personen (10,3%) eine Dokumentation über eine Therapienebenwirkung während der Behandlung mit Dalbavancin statt. Bei einer Person trat unter der Therapie mit Dalbavancin und Rifampicin, zusammen mit einer beginnenden Infekt-Symptomatik, eine leukozytoklastische Vaskulitis auf. Ihre Ätiologie wurde differentialdiagnostisch der antimikrobiellen Therapie bzw. dem auftretenden Infekt zugeordnet. Bei dieser Person erfolgte nach Absetzen von Rifampicin im Verlauf eine dritte Gabe von Dalbavancin, ohne eine weitere Dokumentation von Nebenwirkungen. Bei einer anderen Person wurden unter einer Therapie mit Dalbavancin und Fusidinsäure im Verlauf steigende Nierenretentionswerte beobachtet. Es wurde bei dieser Person, wie oben angeführt, die antimikrobielle Therapie geändert. Bei der dritten Person kam es unter der Therapie mit Dalbavancin, Minocyclin und Rifampicin zum Auftreten von gastrointestinalen Beschwerden im Sinne von Übelkeit, Erbrechen und Inappetenz. Die Therapie wurde nach einer Dosisanpassung von Rifampicin fortgeführt.

Es fand bei 12/64 Personen (18,7%) mit einer SoC-Therapie eine Dokumentation über Nebenwirkungen während der oralen Folgetherapie statt (nach der letzten operativen Versorgung). Darunter befanden sich 9 Personen mit gastrointestinalen Beschwerden, 1 Person mit einer allergischen Hautreaktion, 1 Person mit dem Auftreten einer Sehnenentzündung und 1 Person mit dem Auftreten einer toxischen Knochenmarksschädigung im Sinne einer Anämie.

Im Vergleich der beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen (Fishers Exact $p = 0,376$).

3.7 Therapieoutcome

Bei 24/29 Personen (82,8%) aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie konnte anhand der vorliegenden Befunde ein Therapieoutcome mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr erhoben werden. Bei 5/29 Personen (17,2%) lag ein lost-to-follow-up vor. 15/24 Personen (62,5%) hatten ein positives Therapieoutcome. Von den 9 Personen mit fehlenden Therapieerfolg (37,5%) hatten 8 Patientinnen und Patienten (88,9%) eine neuerliche Infekt-Episode (4/7 Personen mit einem anderen Mikroorganismus als bei der Behandlung der initialen Infekt-Episode). In einem Fall bildete sich am betroffenen Gelenk

eine Fistel („infection-confirmed“-PJI nach EBJIS-Kriterien [14]), ohne den verursachenden Keim aus den vorliegenden Daten erheben zu können. Bei einer Person wurde im Verlauf eine aseptische Revision der betroffenen Gelenksprothese durchgeführt. Diese Person hatte damit definitionsgemäß einen fehlenden Therapieerfolg (bei fehlenden Anzeichen auf das Vorliegen einer PJI).

Aus der Gruppe der SoC-Therapie konnte bei 44 von 64 Personen (68,8%) ein Therapieerfolg nach einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1 Jahr beurteilt werden (Anteil lost-to-follow-up: 20/64 Personen (31,3%)). Bei 28 von 44 Personen (63,6%) konnte mit einer SoC-Therapie ein positiver Therapieerfolg erzielt werden. Es hatten von den 16 Personen (36,4%) mit fehlendem Therapieerfolg 9 Personen ein Rezidiv einer PJI (56,3%), 2 Personen hatten eine aseptische Lockerung (12,5%), 4 Personen sind im Mindestbeobachtungsraum verstorben (25,0%) und bei 1 Person (6,3%) wurde eine klinische Symptomatik beschrieben, ohne Durchführung eines mikrobiologischen Keimnachweises. Es wurde von den 9 Personen mit einem Rezidiv bei einer Person eine antimikrobielle Dauersuppression eingeleitet, ein Keimnachweis konnte aus den vorhandenen Daten jedoch nicht erhoben werden. Bei 4/8 Personen zeigte sich ein anderer Mikroorganismus als bei der Behandlung der initialen Infekt-Episode.

	Dalbavancin	Standard-of-Care	Gesamt
Lost-to-follow-up	5/29 (17,2%)	20/64 (31,3%)	25/93 (26,9%)
Therapieerfolg	<u>15/24 (62,5%)</u>	<u>28/44 (63,6%)</u>	<u>43/68 (63,2%)</u>
Fehlender Therapieerfolg	<u>9/24 (37,5%)</u>	<u>16/44 (36,4%)</u>	<u>25/68 (36,8%)</u>
Anzahl der Personen (Prozent)			

Tabelle 9.: Darstellung des Therapieerfolges bei einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1-Jahr

Zwischen der Gruppe Dalbavancin und der Gruppe SoC zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Therapieerfolg [Gruppe Dalbavancin: 62,5% vs. Gruppe SoC: 63,6%; Chi-Quadrat $p = 0,926$].

Unter Ausschluss der Personen mit einem lost-to-follow-up erfolgte innerhalb des Studienkollektives ein mittlerer Beobachtungszeitraum von 622 Tagen \pm 375 [Spannweite: 22-1626 Tage; Gruppe Dalbavancin: 606 Tage \pm 368 // Gruppe SoC: 631 Tage \pm 383]. In der selektiven Betrachtung der Personen mit einem positiven Therapieerfolg zeigte sich ein

mittlerer Beobachtungszeitraum von 668 Tagen \pm 259 in der Gruppe der Dalbavancin-Therapie bzw. von 794 Tagen \pm 335 in der Gruppe der SoC-Therapie.

Ein Therapieoutcome mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem halben Jahr konnte bei 25/29 Personen (86,2%) aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie untersucht werden. Hierbei hatten 64,0% ein positives Therapieoutcome. Aus der Gruppe der SoC-Therapie konnte bei 54/64 Personen (84,4%) ein Halbjahres-Therapieoutcome erhoben werden. Es konnte ein positiver Therapieerfolg bei 72,2% der Patientinnen und Patienten festgestellt werden [Gruppe Dalbavancin: 64,0% vs. Gruppe SoC: 72,2%; Chi-Quadrat $p = 0,460$].

	Dalbavancin	Standard-of-Care	Gesamt
Lost-to-follow-up	4/29 (13,8%)	10/64 (15,6%)	14/93 (15,1%)
Therapieerfolg	<u>16/25 (64,0%)</u>	<u>39/54 (72,2%)</u>	<u>55/79 (69,6%)</u>
Fehlender Therapieerfolg	<u>9/25 (36,0%)</u>	<u>15/54 (27,8%)</u>	<u>24/79 (30,4%)</u>
Anzahl der Personen (Prozent)			

Tabelle 10.: Darstellung des Therapieerfolges bei einem Mindestbeobachtungszeitraum von einem halben-Jahr

	Dalbavancin	Standard-of-Care	Gesamt
Rezidiv mit demselben Mikroorganismus	3 [170T; 287T]	4 [214T; 343T; 474T; 820T]	7
Rezidiv mit anderem Gram-positiven Mikroorganismus	2 [156T; 1327T]	3 [174T; 700T; 866T]	5
Rezidiv mit Gram-negativen Mikroorganismus	2 [30T; 422T]	1 [564T]	3
Kein Keimnachweis mit Fistelbildung	1 [71T]	0	1
Kein Keimnachweis mit klinischer Symptomatik	0	1 [189T]	1
Kein Keimnachweis bei eingeleiteter Dauersuppression	0	1 [130T]	1
Aseptische Revision der betroffenen Gelenksprothese	1 [1228T]	2 [33T; 594T]	3
Verstorben im Mindestbeobachtungszeitraum	0	4 [22T; 65T; 129T; 230T]	4
Anzahl der Personen; In Klammer Zeitraum (in Tagen; T) zwischen letzter Operation und Tag des Keimnachweises/Eintreten des Todes/Durchführung einer aseptischen Revision/Dokumentation über fehlenden klinischen Therapieerfolg			

Tabelle 11.: Darstellung der Ursachen für einen fehlenden Therapieerfolg

4 Diskussion

In verschiedenen retrospektiven Studien wurde die Wirksamkeit von Dalbavancin zur Behandlung von PJIs untersucht [35-40]. In einer retrospektiven Erhebung von Bouza et al. wurde das Ein-Monats-Therapieoutcome von 20 PJI-Episoden erhoben, welche mindestens einmalig mit Dalbavancin behandelt wurden [35]. Wunsch et al. untersuchten in ihrer Erhebung das Therapieoutcome von 32 Personen mit einer PJI Episode 90 Tage nach der letzten Verabreichung von Dalbavancin [36]. Beide Studien untersuchten zudem den Therapieerfolg von Dalbavancin in der Behandlung anderer Krankheitsentitäten. Den Arbeiten war nicht zu entnehmen, auf Basis welcher Definition PJIs diagnostiziert bzw. welche operativen Verfahren in der Behandlung der PJIs angewendet wurden [35-36].

Buzon Martin et al. untersuchten in Form von Fallserien den Therapieerfolg von 16 PJI Episoden. Als Therapieerfolg wurde das Fehlen eines klinischen Wiederauftretens der Infektion nach einem follow-up von mindestens einem Jahr nach der letzten Verabreichung von Dalbavancin definiert. Bei 12/15 Personen (80%; eine Person ausgeschlossen aufgrund vorzeitigen Versterbens) konnte nach einem mittleren follow-up von 503 Tagen [IQR 434,5-567 Tage] keine Anzeichen einer Infektion festgestellt werden. Unter den 16 Personen inbegriffen waren Patientinnen und Patienten mit Anlage einer Girdlestone-Situation (2 Personen), Anlage einer Drainage (2 Personen) sowie Menschen mit einer eingeleiteten Suppressionstherapie (2 Personen) [37].

Matt et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie den Therapieerfolg von 17 PJI Episoden, welche mindestens einmalig mit Dalbavancin behandelt wurden. Bei 8/17 Personen (47,1%) wurde ein Therapieerfolg nach einem mittleren follow-up von 299 Tagen [IQR 97-476 Tage] festgestellt. Unter den untersuchten Personen fanden sich 9 DAIR Prozeduren und 5 Prothesenwechsel. Angaben zur Definition, welche für die Diagnose einer PJI verwendet wurde, sind dieser Arbeit nicht zu entnehmen [38].

Morata et al. führten eine retrospektive Erhebung über Dalbavancin-Therapien bei Knochen- und Gelenksinfektionen sowie bei Infektionen von orthopädischen Implantaten durch, darunter 26 PJI Episoden. Unter den 45 Personen mit einer Implantat-Infektion wurden bei 21 Personen das Implantat ausgetauscht, bei 23 Patientinnen und Patienten wurde das Implantat im Körper belassen. Der Therapieerfolg unter den Personen mit einer

PJI ist dieser Studie nicht zu entnehmen. Zum operativen Prozedere und der Definition, auf Basis welcher eine PJI diagnostiziert wurde, sind keine Angaben gemacht worden [39].

Es fand bei den oben angeführten Arbeiten keine Gegenüberstellung zu anderen antimikrobiellen Substanzen statt [35-39]. Auf Basis der Arbeit von Wunsch et al. [36], die einen Teil ihres Studienkollektivs aus demselben klinischen Zentrum bezogen hat, wurde mit der Erstellung dieser Arbeit versucht, eine Erhebung mit einem längerem Beobachtungszeitraum durchzuführen, um den Therapieerfolg bei der Behandlung von PJI mit Dalbavancin beurteilen zu können. Zudem wurde der Vergleich mit einer SoC-Therapie angestellt, um den erhobenen Therapieerfolg zu objektivieren.

Sowohl chirurgisch als auch antimikrobiell bestehen keine einheitlich anerkannten standardisierten Therapieschemata für die Therapie von PJIs [13, 16, 19, 21]. Ebenfalls gibt es keine einheitlich anerkannte Definition für die Diagnosestellung einer PJI [14-16]. Es wurde mithilfe der EBJIS-Kriterien [14] versucht Personen einzuschließen, bei denen eine PJI laut dieser Definition als bestätigt („infection-confirmed“) bzw. als wahrscheinlich („infection-likely“) angesehen werden konnte. In dieser Arbeit wurden nur PJIs berücksichtigt, die durch Gram-positive mono- oder polymikrobielle Infektionen verursacht wurden, um damit dem Wirkspektrum von Dalbavancin Rechnung zu tragen. Ein Keimnachweis musste für den Einschluss in das Studienkollektiv vorhanden sein.

Es wurden nur Personen untersucht, bei denen durch die Auswahl des Therapieverfahrens eine klinische Eradikation der PJI möglich war. Es wurden jene Personen vorab aus der Studie ausgeschlossen, die primär eine Fistelanlage oder eine antimikrobielle Dauersuppression erhalten haben. Bei diesem Personenkollektiv ist anzunehmen, dass keine Ausheilung der Erkrankung erfolgen kann. Anlagen von Arthrodesen, Girdlestone-Situationen und Amputationen, die aufgrund einer PJI im Beobachtungszeitraum durchgeführt wurden, fanden in dieser Erhebung ebenfalls keine Berücksichtigung. Eingeschlossen wurden jedoch Personen mit Reimplantation einer Gelenkprothese nach Gridlestone-Situation, bei denen die Reimplantation in einem Zeitraum stattgefunden hat, wo von einem mehrzeitigen Wechsel gesprochen werden kann.

In unserer Erhebung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen (Dalbavancin vs. Standard-of-Care) in Hinsicht auf den Therapieerfolg nach einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1-Jahr festgestellt werden.

Simon et al. führten eine retrospektive Studie mit einem vergleichbaren Setting durch. Es wurde der Therapieerfolg nach einem Mindestbeobachtungszeitraum von 1-Jahr zwischen Personen mit PJI untersucht, die entweder eine Dalbavancin-Therapie oder SoC-Therapie erhalten haben. Auch in dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Therapieoutcome festgestellt werden [40].

In der Gruppe der Dalbavancin-Therapie wurde unter den 9 Personen mit einem fehlenden Therapieerfolg bei 8 Personen ein Rezidiv nachgewiesen. Hierbei konnte bei 7 Personen ein Erregernachweis gewonnen werden, wovon 4 Personen einen anderen Keim als zur initialen Infekt-Episode hatten. Zu beachten sind dabei die aufgetretenen Rezidive, welche durch Gram-negative Mikroorganismen verursacht wurden. Diese Erreger werden nicht durch das Wirkspektrum von Dalbavancin abgedeckt. In der Gruppe der SoC-Therapie waren unter den 16 Personen mit fehlenden Therapieerfolg 4 Personen, welche im Verlauf des Mindestbeobachtungszeitraumes verstorben sind, ohne den genauen Todesumstand in dieser Arbeit zu erheben. In dieser Gruppe erfolgte bei 8 Personen ein Rezidiv mit einem Erregernachweis. Von diesen hatten 4 Personen einen anderen Mikroorganismus als bei der initialen PJI-Episode.

Es befanden sich prozentuell mehr Personen mit Vorhandensein einer Immunsuppression bzw. Durchführung einer Revisionsoperation an der betroffenen Gelenksprothese in der Gruppe der Dalbavancin-Therapie, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen Dalbavancin und SoC fanden sich in der Auswahl der operativen Verfahren und im Bereich des mikrobiologischen Erregerspektrums.

Zu erwähnen ist, dass es sich in der Gruppe der Dalbavancin-Therapie um Personen handelte, die diese Therapie in der Regel erhalten haben, wenn nicht auf eine SoC-Therapie zurückgegriffen werden konnte. Dalbavancin wurde grundsätzlich nicht bei Infektionen angewendet, die durch *Streptococcus spp.* verursacht wurden. Über die Hälfte der Personen aus der Gruppe der Dalbavancin-Therapie erhielten einen zweizeitigen Wechsel. Dieser Umstand lässt auf eine komplexere Situation in der chirurgischen Versorgung der PJI-Episoden innerhalb der Gruppe der Dalbavancin-Therapie schließen. Die Entscheidung zu Dalbavancin als Antiinfektivum wurde bei einem mehrzeitigen Wechsel in der Regel nach der Explantation des Gelenkspacers und Reimplantation der definitiven Gelenksprothese getroffen. Oftmals war dies dem Umstand geschuldet, dass

unter der eingeleiteten SoC-Therapie eine persistierende Infektion nach Reimplantation der Gelenksprothese bestand bzw. sich das Antibiotogramm im Verlauf der Behandlung verändert hat. Ein weiterer Grund für die Verwendung von Dalbavancin war, wenn im Verlauf ein anderer Mikroorganismus nachgewiesen wurde und keine andere suffiziente orale Folgetherapie zur Auswahl stand.

Dalbavancin zeigte in klinischen Studien und in retrospektiven Erhebungen ein gutes Nebenwirkungsprofil [43, 45]. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Dokumentation bezüglich Nebenwirkungen zwischen den Gruppen Dalbavancin und SoC in unserer Erhebung. Sowohl in der Gruppe Dalbavancin als auch in der Gruppe SoC erschwerte die Verabreichung von Kombinationstherapien hierbei eine genaue Zuordnung des Auslösers der berichteten Nebenwirkung. Die Verabreichung von Dalbavancin erfolgte im ambulanten Setting. Es ist zu beachten, dass aufgrund dieses Umstandes, in Zusammenschau mit der langen terminalen Halbwertszeit von Dalbavancin [23], es eventuell zu einer fehlenden Erhebung von aufgetretenen Nebenwirkungen gekommen ist.

Die Erstellung dieser Arbeit ist mit Limitationen behaftet. Zuallererst aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie. Des Weiteren war ein großer Prozentsatz der eingeschlossenen Personen aufgrund eines lost-to-follow-up nicht in der Auswertung des Therapieerfolges vertreten, insbesondere in der Gruppe der SoC-Therapie (Gruppe Dalbavancin: 17,2% vs. Gruppe SoC: 31,3%). Dies war dem Umstand geschuldet, dass bei diesen Personen kein Befund bezüglich einer 1-Jahres- oder späteren Kontrolluntersuchungen vorhanden war. Eine Beurteilung des Zustandes der betroffenen Gelenksprothese konnte dadurch nicht durchgeführt werden. Zudem ist auf das kleine Studienkollektiv zu verweisen. Dieses ist unter anderem aufgrund der seltenen Inzidenz von PJIs [4] und der selektiven Auswahl von Dalbavancin zur Therapie einer solchen zustande gekommen. Auch ist zu erwähnen, dass es sich um ein sehr heterogenes Studienkollektiv handelte. Bei der Behandlung einer PJI bestehen durch die verschiedenen chirurgischen und antiinfektiven Therapiemöglichkeiten multiple Einflussgrößen für einen Therapieerfolg. Dies ist in der Betrachtung der Ergebnisse dieser Studie zu berücksichtigen. So wurde unter anderem die Gruppe der Dalbavancin-Therapie mit einer Gruppe vieler verschiedener antimikrobieller Therapien verglichen, aus welcher sich die SoC-Therapie zusammensetzte. Ebenfalls wurden bei der Gabe von Dalbavancin keine einheitlichen Dosisschemata zur Behandlung der PJIs eingesetzt. Zudem ist zu erwähnen,

dass in der Auswertung der Ergebnisse des Therapieerfolgs jene drei Personen innerhalb der Gruppe der Dalbavancin-Therapie berücksichtigt wurden, bei denen im Verlauf der Therapie Dalbavancin abgesetzt und eine Änderung der antimikrobiellen Therapie durchgeführt wurde.

Zusammenfassend scheint die Verwendung von Dalbavancin in der Behandlung von Gram-positiven PJIs eine effektive und sichere Therapieoption darzustellen. Für eine genauere Aussagekraft bezüglich der Wirksamkeit von Dalbavancin bei PJIs sind die Durchführung von prospektiven randomisierten Studien vonnöten, welche zudem ein größeres Studienkollektiv vorweisen.

Literaturverzeichnis

- [1] Leitner L, Türk S, Heidinger M, Stöckl B, Posch F, Maurer-Ertl W, et al. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Sci Rep.* 2018 Mar 16;8(1):4707.
- [2] Sloan M, Premkumar A, Sheth NP. Projected Volume of Primary Total Joint Arthroplasty in the U.S., 2014 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Sep 5;100(17):1455-1460.
- [3] Sadoghi P, Liebensteiner M, Agreiter M, Leithner A, Böhler N, Labek G. Revision surgery after total joint arthroplasty: a complication-based analysis using worldwide arthroplasty registers. *J Arthroplasty.* 2013 Sep;28(8):1329-32.
- [4] 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):529-536.
- [5] Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jul;466(7):1710-5.
- [6] Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am.* 2013 Dec 18;95(24):2177-84.
- [7] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Apr;27(2):302-45.
- [8] Fröschén FS, Randau TM, Franz A, Molitor E, Hischebeth GTR. Microbiological Profiles of Patients with Periprosthetic Joint Infection of the Hip or Knee. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 7;12(7):1654.
- [9] Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodriguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2016 Aug;22(8):732.e1-8.
- [10] Rosteius T, Jansen O, Fehmer T, Baecker H, Citak M, Schildhauer TA, et al. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Med Microbiol.* 2018 Nov;67(11):1608-1613.
- [11] Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, Pradat P, Dupieux C, Conrad A, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint

- infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Mar;25(3):353-358.
- [12] 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.
- [13] Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Rev.* 2019 Jul 29;4(7):482-494.
- [14] McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* 2021 Jan;103-B(1):18-25.
- [15] Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *J Arthroplasty.* 2018 May;33(5):1309-1314.e2.
- [16] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan;56(1):e1-e25.
- [17] Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):654-63.
- [18] Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, Soriano A. The Effect of Preoperative Antimicrobial Prophylaxis on Intraoperative Culture Results in Patients with a Suspected or Confirmed Prosthetic Joint Infection: a Systematic Review. *J Clin Microbiol.* 2017 Sep;55(9):2765-2774.
- [19] Li C, Renz N, Trampuz A. Management of Periprosthetic Joint Infection. *Hip Pelvis.* 2018 Sep;30(3):138-146.
- [20] Osmanski-Zenk K, Klinder A, Rimke C, Wirtz DC, Lohmann CH, Haas H, et al. Evaluation of the standard procedure for treatment of periprosthetic joint infections of total knee and hip arthroplasty: a comparison of the 2015 and 2020 census in total joint replacement centres in Germany. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Sep 15;22(1):791.
- [21] 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.

- [22] Leitner L, Posch F, Amerstorfer F, Sadoghi P, Leithner A, Glehr M. The Dark Side of Arthroplasty: Competing Risk Analysis of Failed Hip and Knee Arthroplasty With Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty*. 2020 Sep;35(9):2601-2606.e1.
- [23] European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Amsterdam (NLD): Xydalba: EPAR-Product Information; 2015 Mar 5 [updated 2021 Oct 26; cited 2021 Nov 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xydalba-epar-product-information_en.pdf
- [24] Biedenbach DJ, Bell JM, Sader HS, Turnidge JD, Jones RN. Activities of dalbavancin against a worldwide collection of 81,673 gram-positive bacterial isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Mar;53(3):1260-3.
- [25] Kresken M, Klare I, Wichelhaus TA, Wohlfarth E, Layer-Nicolaou F, Neumann B, et al. Glycopeptide resistance in *Enterococcus* spp. and coagulase-negative staphylococci from hospitalised patients in Germany: occurrence, characteristics and dalbavancin susceptibility. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Dec 25;28:102-107.
- [26] The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) [Internet]. Växjö (SWE): Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 12.0, 2022. 2022 Jan 01 [cited 2022 Apr 03]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf
- [27] Leighton A, Gottlieb AB, Dorr MB, Jabes D, Mosconi G, VanSaders C, et al. Tolerability, pharmacokinetics, and serum bactericidal activity of intravenous dalbavancin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):940-5.
- [28] Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Apr;59(4):1849-55.
- [29] Marbury T, Dowell JA, Seltzer E, Buckwalter M. Pharmacokinetics of dalbavancin in patients with renal or hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2009 Apr;49(4):465-76.
- [30] Knafl D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Apr;36(4):677-680.

- [31] Fernández J, Greenwood-Quaintance KE, Patel R. In vitro activity of dalbavancin against biofilms of staphylococci isolated from prosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Aug;85(4):449-51.
- [32] Neudorfer K, Schmidt-Malan SM, Patel R. Dalbavancin is active in vitro against biofilms formed by dalbavancin-susceptible enterococci. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018 Jan;90(1):58-63.
- [33] Di Pilato V, Ceccherini F, Sennati S, D'Agostino F, Arena F, D'Atanasio N, et al. In vitro time-kill kinetics of dalbavancin against *Staphylococcus* spp. biofilms over prolonged exposure times. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020 Feb;96(2):114901.
- [34] Silva V, Antão HS, Guimarães J, Prada J, Pires I, Martins Â, et al. Efficacy of dalbavancin against MRSA biofilms in a rat model of orthopaedic implant-associated infection. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Aug 1;75(8):2182-2187.
- [35] Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Apr;51(4):571-577.
- [36] Wunsch S, Krause R, Valentin T, Prattes J, Janata O, Lenger A, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *Int J Infect Dis*. 2019 Apr;81:210-214.
- [37] Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L, Morán Rodríguez MA, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Dec;32(6):532-538.
- [38] Matt M, Duran C, Courjon J, Lotte R, Moing VL, Monnin B, et al. Dalbavancin treatment for prosthetic joint infections in real-life: a national cohort study and literature review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Jun;25:341-345.
- [39] Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado Vasco P, Ruano E, Lora-Tamayo J, et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Apr 25;63(5):e02280-18.
- [40] Simon S, Frank BJH, Hartmann S, Hinterhuber L, Reitsamer M, Aichmair A, et al. Dalbavancin in Gram-positive periprosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2022 Jul 28;77(8):2274-2277.
- [41] Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for

- Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 1;62(5):545-51.
- [42] Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Dec 10;6(1):ofy331.
- [43] Dunne MW, Talbot GH, Boucher HW, Wilcox M, Puttagunta S. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections: A Pooled Analysis of Randomized, Comparative Studies. *Drug Saf*. 2016 Feb;39(2):147-57.
- [44] Gonzalez PL, Rappo U, Mas Casullo V, Akinapelli K, McGregor JS, Nelson J, et al. Safety of Dalbavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections (ABSSSI): Nephrotoxicity Rates Compared with Vancomycin: A Post Hoc Analysis of Three Clinical Trials. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):471-481.
- [45] Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Cirioni O, Offidani A. Review: A Safety Profile of Dalbavancin for On- and Off-Label Utilization. *Ther Clin Risk Manag*. 2021 Mar 22;17:223-232.

ABBILDUNGEN

Abbildung 1.: McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, Clauss M, Higuera CA, Trebše R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection. *Bone Joint J*. 2021 Jan;103-B(1):18-25. doi: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1. PMID: 33380199; PMCID: PMC7954183. Copyright © 2021 Author(s) et al. Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND 4.0) <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>