

Clinical Abstract

## Die prophylaktische Verwendung antibiotikahaltiger Knochenzemente in der primären Endoprothetik

Die Entwicklung antibiotikahaltiger Knochenzemente geht auf Buchholz und Engelbrecht zurück, die 1970 erstmals über die Möglichkeit der Zumischung von Antibiotika in Knochenzement berichteten (1). Die Anwendung antibiotikahaltiger Polymethylmethacrylat-Knochenzemente im Sinne eines lokalen Freisetzungssystems ist als effektive Methode zur Prophylaxe von Infektionen im Knochenbereich gut etabliert. Der Einsatz antibiotikahaltiger Knochenzemente setzt sich international auch im Rahmen der primären Endoprothetik zunehmend durch.

Die Infektion nach einem Gelenkersatz stellt eine schwerwiegende und gefürchtete Komplikation im Bereich der Orthopädie dar. Sie verursacht Beschwerden, schränkt Patienten stark in ihrer Mobilität ein und erfordert in der Regel einen weiteren chirurgischen Eingriff. Die Infektionsrate nach Erstimplantation von Hüft- oder Knieendoprothesen wird aktuell mit 1,2–4 % angegeben (2, 3), wobei Infektionen nach Implantation einer Knieendoprothese etwas häufiger auftreten als nach Implantation einer Hüftendoprothese (4).



**Bild 1.** Schematische Darstellung einer zementierten Hüftendoprothese

Zu den Risikofaktoren, die die Entstehung einer Infektion nach Gelenkersatzoperationen begünstigen, zählen (5):

- Vorliegen einer entzündlichen Gelenkerkrankung, z. B. rheumatoide Arthritis
- Immunsuppression durch Krankheiten wie Diabetes mellitus, Medikamente oder Bestrahlung
- frühere Infektion eines Gelenks
- Mangelernährung
- Hämophilie
- Übergewicht

Bei Revisionsoperationen von Hüft- und Knieimplantaten ist das Infektionsrisiko deutlich höher als bei primären Eingriffen. Antibiotikahaltige Knochenzemente dienen der Infektionsprophylaxe, sowohl im Rahmen der Revisionschirurgie als auch bei der primären Endoprothetik. Sie stellen neben verbesserten Operationstechniken, einer optimierten perioperativen Vorbereitung und Hygiene sowie der systemischen Antibiose einen wesentlichen Baustein zur Reduktion der Infektionsraten dar (5). Das reduzierte Infektionsrisiko unter lokaler Antibiotikaprophylaxe im Rahmen der primären Endoprothetik lässt sich durch direkte Unterbindung der Biofilmbildung von Bakterien auf dem Implantat erklären (6). Die aseptische Prothesenlockerung ist zwar der häufigste Grund einer Revision,

jedoch werden zunehmend chronisch verlaufende, so genannte Low-grade- oder Minimalinfektionen als Ursache von als aseptisch diagnostizierten Lockerungen erkannt (7). Hierfür spricht nicht zuletzt die Reduktion der Raten aseptischer Lockerungen unter einer kombinierten lokalen und systemischen Antibiose (8).

### Antibiotikahaltiger Knochenzement als lokaler Wirkstoffträger

Jedes implantierte Biomaterial ist für eine Besiedelung der Oberfläche durch Keime anfällig. Dort können sie sich der körpereigenen Abwehr entziehen und ausbreiten (9). Die lokale Anwendung von Antibiotika kann die Bildung eines bakteriellen Biofilms verhindern und einer hämatogenen Infektion vorbeugen (10). Antibiotikahaltige Knochenzemente bieten einen kurz- bis mittelfristigen Schutz vor periprothetischen Infektionen (11). Sie stellen einen lokalen Wirkstoffträger dar, bei dem Knochenzement als Trägermatrix fungiert. Antibiotikahaltige Knochenzemente sind einer systemischen Antibiotikaprophylaxe durch lokal höhere Wirkstoffkonzentrationen überlegen (12). Insbesondere in den schwer zugänglichen Kompartimenten der Knochen und Gelenke bietet die lokale Anwendung Vorteile gegenüber der systemischen (13). Das infektbedingte Revisionsrisiko wird hierdurch reduziert (10). Zur Infektionsprophylaxe in der

primären Endoprothetik und in der Revisionschirurgie werden Knochenzemente mit niedrigerem Antibiotikagehalt eingesetzt. Als Standard hat sich hierbei die Kombination der lokalen und systemischen Anwendung von Antibiotika bewährt (8, 10, 14, 15).

Maßgeblich für die Vorbeugung einer Bakterienbesiedlung und somit ausschlaggebend für den Langzeiterfolg des Implantats ist die vulnerable Phase von 6 Stunden direkt nach Einbringen der Prothese (16). Eine hohe initiale Freisetzungsrates des Antibiotikums aus dem Knochenzement ist daher wünschenswert.

### Eigenschaften von Knochenzement und Antibiotikum

Die Freisetzungskinetik des Antibiotikums aus dem Zement ist für die Effektivität entscheidend. Innerhalb der ersten 10 Stunden nach Implantation der zementierten Prothese findet die maximale Freisetzung mit der Elution von ca. 30 % des Antibiotikums statt (17). Wie gut das Antibiotikum freigesetzt wird, hängt sowohl vom Antibiotikum selbst als auch von der Benetzbarkeit,

Durchlässigkeit und Rauigkeit des Knochenzements ab (18). Hier spielen speziell in der ersten Phase der Freisetzung Oberflächeneffekte eine wichtige Rolle (6) (Tab. 1). Die lokalen Antibiotikakonzentrationen liegen zu Beginn der Freisetzung 10- bis 100-fach über den systemisch erreichbaren Werten (19).

Die mechanischen Eigenschaften des ausgehärteten Knochenzements hängen unter anderem von den hinzugefügten Antibiotika, der Anmischung und der dadurch erreichten Homogenität des Zements ab. Die Zumischung von Antibiotika in flüssiger Form beeinträchtigt die mechanischen Eigenschaften im Vergleich zum pulverförmigen Antibiotikum stark und kommt daher nicht zum Einsatz. Eine Zumischung von Antibiotikumpulver in niedriger Konzentration (bis zu 2 g pro 40g Zement) beeinträchtigt die mechanischen Eigenschaften des Zements klinisch nicht relevant und geht nicht mit einer erhöhten Rate an Prothesenlockerungen einher. Die Zumischung von mehr als 10 % Antibiotikum zum Knochenzement setzt die mechanischen Eigenschaften dagegen herab (20). Knochenzemente mit hohen Antibiotika-

konzentrationen werden deshalb vor allem als temporäre lokale Wirkstoffträger eingesetzt, z. B. als Spacer zur Infektсанierung im Rahmen einer zweizeitigen Revision (22, 23). Klinische Hinweise auf eine systemische Toxizität antibiotikahaltigen Knochenzements liegen nicht vor (24).

Industriell hergestellte antibiotikahaltige Knochenzemente zeichnen sich durch eine kontrolliert hohe Qualität mit konstanten Material- und Verarbeitungseigenschaften aus. Bei diesen Knochenzementen ist die Zumischung der Antibiotika hochstandardisiert, was gleichbleibend gute mechanische Eigenschaften und eine hohe Antibiotikafreisetzung gewährleistet (18, 20). Zu beachten ist, dass sich die Freisetzungsrates von ein und demselben Antibiotikum aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung und Herstellung bei Knochenzementen verschiedener Hersteller unterscheiden (13).

Die idealen Eigenschaften eines Antibiotikums für die lokale Infektprophylaxe sind in Tabelle 1 genannt, wobei die wichtigsten Punkte eine gute Wasserlöslichkeit, ein breites antibakterielles Wirkspektrum und eine bakterizide Wirkung auch in niedriger Konzentration sind. Das Antibiotikum sollte rasch und in hoher Konzentration freigesetzt werden und hohe lokale Wirkspiegel gewährleisten. Zudem soll die freigesetzte Wirkstoffmenge über der minimalen Hemmkonzentration und der minimalen bakteriziden Konzentration des jeweiligen Erregers liegen (20).

### Gängige Antibiotika für Knochenzemente

Von allen verfügbaren Antibiotika hat sich das Aminoglykosid Gentamicin am besten bewährt. Seine Wirkung wurde in zahlreichen Studien belegt (11, 25, 26). Zudem schneidet Gentamicin in Hinblick auf die Häufigkeit einer primären Resistenz günstig ab: Daten der Studie der Arbeitsgemeinschaft Empfindlichkeitsprüfungen & Resistenz der Paul-Ehrlich-Gesellschaft aus dem Jahr 2004 zufolge ist die Resistenzhäufigkeit bei Erythromycin und Clindamy-

Knochenzement	Antibiotikum
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gute Freisetzung des Antibiotikums aus dem Knochenzement, abhängig von der Hydrophilie, der Durchlässigkeit und der Rauigkeit des Zements.</li> <li>■ Möglichst geringe Beeinflussung der mechanischen Stabilität durch die Zumischung von Antibiotika.</li> <li>■ Homogene Anmischung des Zements durch die gleichmäßige Verteilung des kristallinen Antibiotikums im Polymerpulver.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gute Wasserlöslichkeit und hohe initiale Freisetzungsrates</li> <li>■ Breites antibakterielles Wirkspektrum</li> <li>■ Bakterizide Wirkung in niedriger Konzentration</li> <li>■ Wenige primär klinisch relevante resistente Keime</li> <li>■ Geringe Proteinbindung</li> <li>■ Geringes allergenes Potential</li> <li>■ Geringer Effekt auf die Stabilität des Knochenzementes</li> <li>■ Thermische Stabilität</li> <li>■ Keine chemische Reaktion mit Bestandteilen des Knochenzements</li> </ul>

**Tab. 1.** Physikalische, chemische und bakteriologische Anforderungen an den Knochenzement und das Antibiotikum (18, 20, 21).

cin geringfügig, bei Tobramycin und vor allem bei Gentamicin sogar seit 2001 stark rückläufig (27), obwohl die Anwendung dieser Antibiotika weit verbreitet ist.

Nicht zuletzt aufgrund des mittlerweile in vielen deutschen Kliniken standardmäßigen Einsatzes von antibiotikahaltigem Knochenzement ist ein deutlicher Rückgang der Infektionsrate zu verzeichnen. Gentamicin hat ein breites antibakterielles Spektrum, das die für Knocheninfektionen besonders wichtigen Staphylococcus aureus-Stämme sowie gram-negative Problemkeime einschließt (28). Selbst die nach üblichen Antibigrammen als mäßig oder nicht sensibel eingestuft Erreger werden vielfach noch aufgrund der hohen lokalen Wirkstoffkonzentration erfasst (29, 30). Das zu den Lincosamiden zählende Clindamycin stellt in der Revisionschirurgie eine sinnvolle Ergänzung dar, da es insbesondere bei Staphylokokken in Verbindung mit Gentamicin synergetische Effekte zeigt und somit die antibakterielle Wirkung potenziert. Das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin stellt als Reserveantibiotikum eine Therapieoption bei bekannter bakterieller Resistenz dar, speziell bei Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus-Stämmen (31, 32).

### Signifikante Reduktion der Infektraten

Antibiotikahaltige Knochenzemente werden in Europa, vor allem in Skandinavien und Mitteleuropa, bereits seit Jahrzehnten mit Erfolg bei der Implantation von Hüft- und Knieendoprothesen eingesetzt. Klinische Studien zeigen dabei eine deutliche Reduktion der Infektionsraten durch Verwendung von antibiotikahaltigen Knochenzementen. Die zurzeit verlässlichsten und aktuellsten Daten bieten die skandinavischen Endoprothesenregister. Sie belegen den Nutzen antibiotikahaltiger Knochenzemente im Rahmen der primären Endoprothetik zur Prophylaxe von Infektionen (8, 10, 14). Es zeigt sich, dass der zunehmende Einsatz von antibiotikahaltigen Knochenzementen in der primären Endoprothetik zu einer Reduktion der Infektions- und Revisionsraten geführt hat und mit einer Verlängerung der Prothesenstandzeiten einhergeht (8, 10, 14, 15).

Eine große Metaanalyse von Parvizi et al., die 19 Studien mit 36.033 Hüftrevisionen bei 35.659 Patienten einschloss, zeigte durch die Anwendung antibiotikahaltiger Knochenzemente eine Reduktion der Infektraten um ca. 50% in der primären Hüftendoprothetik (33) (Abb. 1). Die Rate tiefer Infektionen reduzierte sich signifikant von 2,3% auf 1,2% (p=0,001). Allerdings machen die Autoren auch deutlich, dass randomisierte, kontrollierte und pro-

spektive Studien nach wie vor weitgehend fehlen.

Als effektivste Methode der Infektionsprophylaxe hat sich die Kombination aus einer lokalen mit einer systemischen Antibiose am Operationstag erwiesen. Dieses Vorgehen führte aufgrund des Schutzes vor einer aseptischen Prothesenlockerung zu einer Verlängerung der Standzeiten der Implantate (8, 10, 14) (Abb. 2).

### Niedrigere Infektionsraten auch in der Knieendoprothetik

Auch für die primäre Knieendoprothetik liegen Daten zum Einsatz von antibiotikahaltigem Knochenzement vor. Gerade in nord-europäischen Ländern wie Skandinavien, in Großbritannien oder auch in Deutschland hat sich die Anwendung antibiotikahaltigen Knochenzements zunehmend als klinischer Standard durchgesetzt (34). Eine Auswertung von Daten des Norwegischen Knieendoprothesenregisters zwischen 1994 und 2000 ergab, dass 87% von 7174 registrierten primären Knieendoprothesen zementiert wurden. 93% der zementierten Prothesen wiederum wurden mit antibiotikahaltigem Knochenzement verankert, insbesondere mit Gentamicin als Antibiotikum (35). Daten des regionalen, nordwestenglischen Arthroplastie-Registers zufolge verwendeten 97,7% der Operateure Knochenzement zur Verankerung primärer

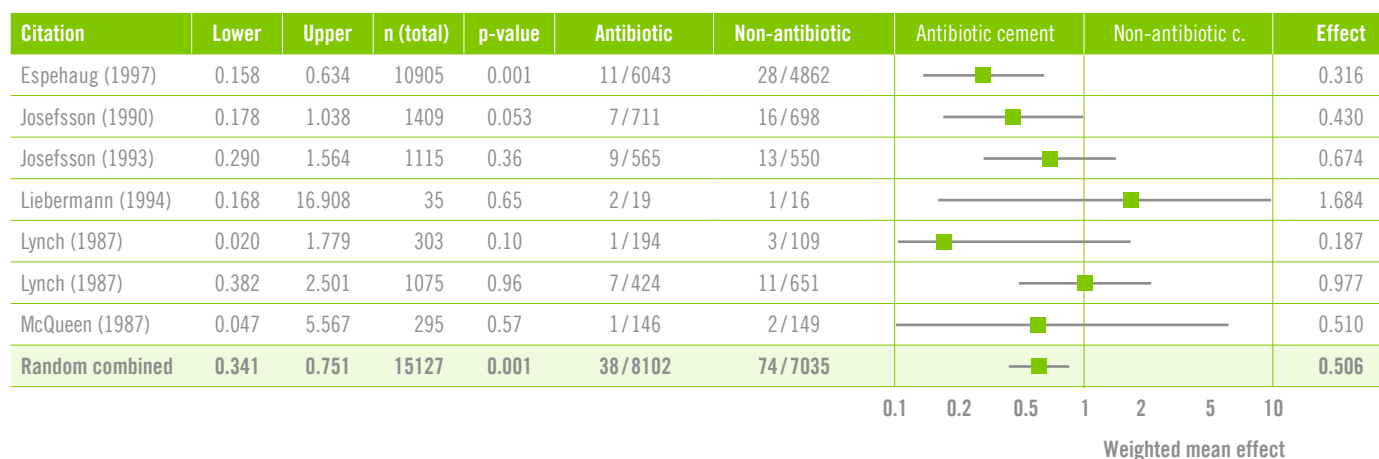


Abb. 1. Mittlere Reduktion des Infektionsrisikos durch antibiotikahaltigen Knochenzement (mit 95% Konfidenzintervallen) bei der primären Hüftendoprothetik. Ein Wert < 1 zeigt zunehmende Wirksamkeit mit Antibiotika, ein Wert > 1 zeigt größere Wirksamkeit von Knochenzement ohne Antibiotika an (modifiziert nach (33)).

Knietotalendoprothesen, 93,7% setzten antibiotikahaltigen Zement ein (36). Daten der finnischen und australischen Knieendoprothesenregister belegen eine Reduktion des Infektions- bzw. Revisionsrisikos durch den Einsatz von antibiotikahaltigem Knochenzement (37, 38). In einer prospektiven randomisierten Studie verglichen Chiu et al. bei der Neuimplantation von 340 Knieendoprothesen die Anwendung von Knochenzement mit und ohne Antibiotikazugabe (39). Während 3,1% der ohne antibiotikahaltigen Knochenzement operierten Patienten eine Infektion entwickelten, trat bei den mit antibiotikahaltigem Knochenzement operierten Patienten kein einziger Fall einer Infektion auf ( $p=0,0238$ ).

Obwohl die europäischen Daten eindeutig die Wirksamkeit antibiotikahaltiger Knochenzemente in der primären Endoprothetik belegen, sind diese Zemente in den USA derzeit nur im Rahmen zweizeitiger Revisionsoperationen zugelassen. Doch auch dort werden antibiotikahaltige Zemente zunehmend bei der primären Endoprothetik eingesetzt (40, 41), insbesondere bei Risikopatienten mit z. B. Immunsuppression, entzündlichen Gelenkerkrankungen oder Übergewicht (26).

### Mögliche Kostenreduktion

Revisionsoperationen sind mit erheblichen Kosten verbunden. Verschiedene Faktoren tragen zu den hohen Kosten der Revisionsoperationen bei. Dazu zählen z. B. die Notwendigkeit zusätzlicher Operationen bei mehrzeitigen Eingriffen oder längere Operationszeiten aufgrund der häufig schwierigen lokalen Situation. Nach der Revision entstehen oft weitere Kosten durch langwierige Rehabilitationsmaßnahmen, Pflegebedürftigkeit, chronische Schmerzsyndrome, aber auch etwa durch lang andauernde Arbeitsunfähigkeit.

Die lokale und systemische Antibiotikatherapie schon bei Primäreingriffen trägt ebenfalls dazu bei, Kosten zu senken (42): Aufgrund der durch den Einsatz antibiotikahaltiger Knochenzemente laut Parvizi et al. um ca. 50% niedrigeren Infektionsrate (32) wird die Anzahl kostspieliger Revisionen und damit verbundener Rehabilitationsmaßnahmen sowie fortbestehender Behinderung reduziert.

Eine Studie aus den USA ergab, dass die Anwendung von antibiotikahaltigem Knochenzement im Rahmen der primären Hüftendoprothetik die Gesamtkosten senken

kann, wenn als Ergebnis sowohl Infektionen als auch die aseptische Prothesenlockerung berücksichtigt werden (43). Die Anwendung von antibiotikahaltigem Knochenzement geht zwar zunächst mit Mehrkosten einher, dies wird aber durch die Reduktion der infektbedingten Komplikationen und Kosten wieder ausgeglichen und kann letztendlich zu deutlichen Einsparungen führen (26, 44).

### Resistenzbildung durch antibiotikahaltige Knochenzemente?

Wie bei jeder Behandlung mit Antibiotika besteht bei der Anwendung von Knochenzement mit Antibiotikazusatz potentiell die Möglichkeit der Resistenzbildung und Selektion bereits resistenter Keime (25, 26). Der anhaltende und wiederholte Selektionsdruck bei hoher Bakteriendichte und gleichzeitig niedriger Antibiotikakonzentration in Biofilmen fördert die Resistenzentwicklung (45, 46). Tatsächlich aber gibt es keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Entstehung bakterieller Resistenzen und der Routineanwendung von antibiotikahaltigem Knochenzement zur Infektionsprophylaxe in der primären Endoprothetik (47). Gegen die klinische Relevanz einer potentiellen Resistenzent-

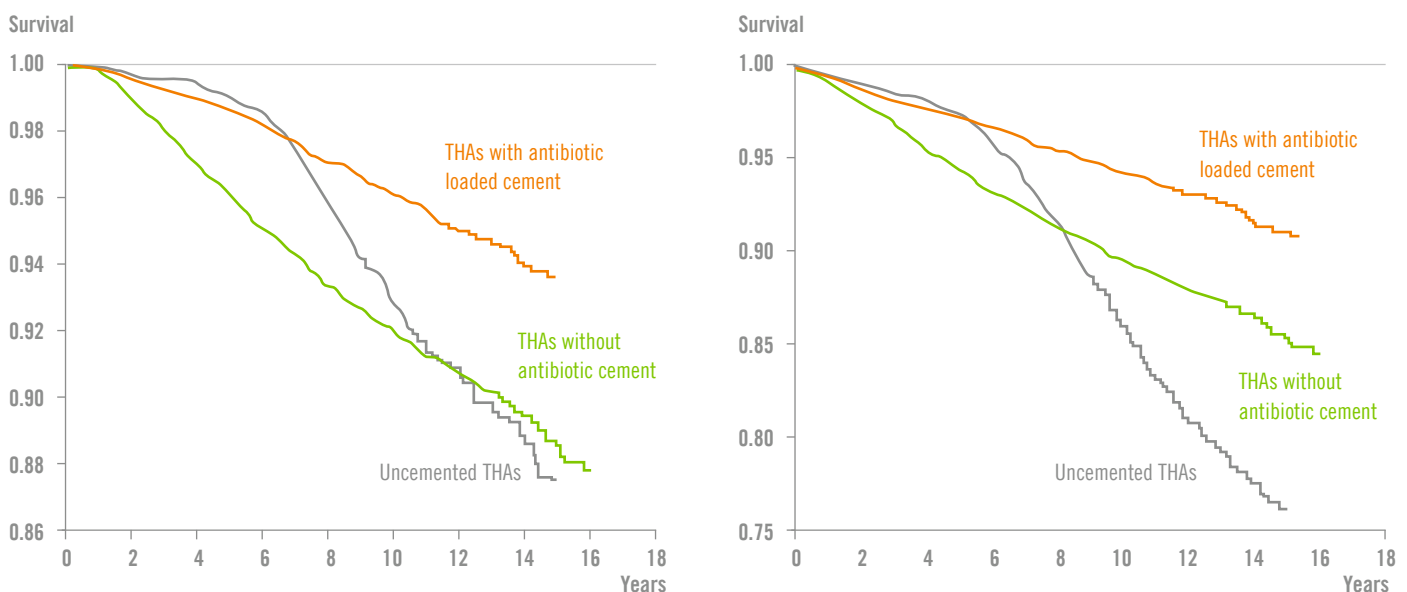


Abb. 2. Die niedrigsten Raten einer aseptischen Lockerung (links) und Revision jeder Ursache (rechts) nach primärem Hüftgelenkersatz zeigen sich bei Patienten, bei denen antibiotikahaltige Knochenzemente verwendet wurden; Daten des Norwegischen Arthroplastie-Registers aus dem Jahr 2006 ( $n=56.275$ ) (8).

wicklung durch antibiotikahaltige Knochenzemente spricht insbesondere die europaweit niedrigste Rate an Infektionen mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Schweden (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program), obwohl antibiotikahaltige Knochenzemente dort bereits seit Jahrzehnten eingesetzt werden (48). In Deutschland nahm die Häufigkeit von Resistenzen insbesondere gegen Gentamicin, aber auch gegen Clindamycin, von 2001 bis 2004 trotz der weiten klinischen Verbreitung dieser Antibiotika sogar ab (27).

Im Gegensatz zur Situation in der primären Endoprothetik spielt die Entwicklung bakterieller Resistenzen in der Revisionschirurgie infizierter Implantate eine wichtige Rolle (49, 50). Knochenzemente mit kombinierten Antibiotikazusätzen, wie Gentamicin und Clindamycin (51), bieten hier durch ihre synergetische bakterizide Wirksamkeit zusätzliche Sicherheit. Als wesentliche Vorteile einer Kombination dieser Antibiotika gelten das breite Erregerspektrum mit Empfindlichkeit gegenüber den meisten im Rahmen periprothetischer Infektionen nachgewiesener Keime und die erheblich längere Freisetzung von Gentamicin aus

dem Knochenzement mit der damit verbundenen wirksameren Hemmung des bakteriellen Biofilms (19). Darüber hinaus kann das duale antimikrobielle Wirkprinzip dazu beitragen, die Entwicklung von Resistenzen gegenüber Gentamicin zu reduzieren (52).

### Fazit

Der Einsatz antibiotikahaltiger Knochenzemente trägt zur Reduktion periprothetischer Infektionen sowohl im Rahmen der primären Endoprothetik als auch in der Revisionschirurgie bei. Zudem konnten in der primären Endoprothetik eine deutliche Reduktion der Infektionsraten sowie eine Verlängerung der Prothesenstandzeiten belegt werden. Aufgrund der Vermeidung von Revisionseingriffen geht die Infektionsprophylaxe mit einer Kostenersparnis und geringerer Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten einher.

Bei Zumischung niedriger Antibiotikakonzentrationen sind die mechanischen Eigenschaften der Knochenzemente nicht relevant beeinträchtigt, klinisch bestehen keine Hinweise auf toxische Effekte.

Auch international setzt sich der Einsatz antibiotikahaltiger Knochenzemente zur Infektionsprophylaxe in der primären Endoprothetik immer mehr durch, da:

- antibiotikahaltige Knochenzemente die Infektionsraten signifikant reduzieren,
- die zugemischten Antibiotika ein breites Wirkspektrum bei geringer primärer Resistenz aufweisen und die mechanischen Eigenschaften des Knochenzements im Rahmen der Infektionsprophylaxe nicht beeinträchtigen,
- industriell hergestellte antibiotikahaltige Knochenzemente zur Verfügung stehen, die eine hohe Qualität mit konstanten Material- und Verarbeitungseigenschaften gewährleisten und
- es keine Evidenz zur Entstehung bakterieller Resistenzen aufgrund der Routineanwendung antibiotikahaltiger Knochenzemente gibt.

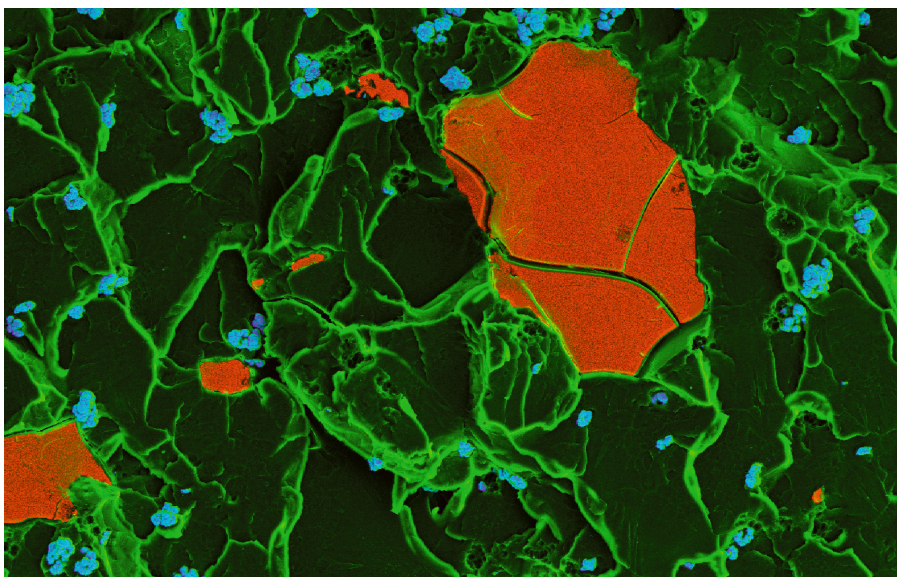


Bild 2. REM-Aufnahme PALACOS® R+G



## Literatur

1. Buchholz HW, Engelbrecht H. [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg* 1970; 41:511–515.
2. Knobben BA, Engelsma Y, Neut D, van der Mei HC, Busscher HJ, van Horn JR. Intraoperative contamination influences wound discharge and periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 452:236–241.
3. Wodtke J, Lohr JF. [The infected implant]. *Orthopade* 2008; 37:257–267; quiz 268–269.
4. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect* 1999; 48:111–122.
5. Jansen E, Furnes O, Engesaeter LB, et al. Prevention of deep infection in joint replacement surgery. *Acta Orthop* 2010; 81:660–666.
6. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop Scand* 2001; 72:557–571.
7. Maathuis PG, Neut D, Busscher HJ, van der Mei HC, van Horn JR. Perioperative contamination in primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 433:136–139.
8. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0–14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand* 2003; 74:644–651.
9. Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67:264–273.
10. Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79:590–595.
11. Webb JC, Spencer RF. The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89:851–857.
12. Josefsson G, Kolmert L. Prophylaxis with systematic antibiotics versus gentamicin bone cement in total hip arthroplasty. A ten-year survey of 1,688 hips. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 292:210–214.
13. Wahlig H, Dingeldein E. Antibiotics and bone cements. Experimental and clinical long-term observations. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:49–56.
14. Engesaeter LB, Espehaug B, Lie SA, Furnes O, Havelin LI. Does cement increase the risk of infection in primary total hip arthroplasty? Revision rates in 56,275 cemented and uncemented primary THAs followed for 0–16 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2006; 77:351–358.
15. Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978–1990. *Acta Orthop Scand* 1993; 64:497–506.
16. Poelstra KA, Barekzi NA, Rediske AM, Felts AG, Slunt JB, Grainger DW. Prophylactic treatment of gram-positive and gram-negative abdominal implant infections using locally delivered polyclonal antibodies. *J Biomed Mater Res* 2002; 60:206–215.
17. Trippel SB. Antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68:1297–1302.
18. Lewis G. Properties of antibiotic-loaded acrylic bone cements for use in cemented arthroplasties: a state-of-the-art review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009; 89B:558–574.
19. Gehrke T, v. Foerster G, Frommelt L, Marx A. Pharmacokinetic study of a gentamicin/clindamycin bone cement used in one-stage revision arthroplasty. In: Walenkamp GHIM, Murray DW, eds. *Bone cements and cementing technique*. Berlin: Springer 2001; 127–134.
20. Frommelt L, Kühn KD. Antibiotic-loaded cement. In: Breusch SJ, Malchau M, eds. *The well-cemented total hip arthroplasty*. Heidelberg: Springer 2005; 86–92.
21. van de Belt H, Neut D, Uges DR et al. Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release. *Biomaterials* 2000; 21:1981–1987.
22. Duncan CP, Masri BA. The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement. *Instr Course Lect* 1995; 44:305–313.
23. Springer BD, Lee GC, Osmon D, Haidukewych GJ, Hanssen AD, Jacofsky DJ. Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 427:47–51.
24. Jiranek W. Antibiotic-loaded cement in total hip replacement: current indications, efficacy, and complications. *Orthopedics* 2005; 28:s 873–877.
25. Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Backgrounds of antibiotic-loaded bone cement and prosthesis-related infection. *Biomaterials* 2004; 25:545–556.
26. Jiranek WA, Hanssen AD, Greenwald AS. Antibiotic-loaded bone cement for infection prophylaxis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88:2487–2500.
27. Kresken M, Hafner D, Schmitz FJ, Wichelhaus TA, für die Studiengruppe PEG-Resistenzstudie. Resistenzsituation bei klinisch wichtigen Infektionserregern gegenüber Antibiotika in Deutschland und im mitteleuropäischen Raum. Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2004.
28. Wahlig H. Über die Freisetzungskinetik von Antibiotika aus Knochenzementen – Ergebnisse vergleichender Untersuchungen in vitro und in vivo. *Chirurgie und Orthopädie* 1987; 31:221–226.
29. Wahlig H, Buchholz HW. [Experimental and clinical studies on the release of gentamicin from bone cement]. *Chirurg* 1972; 43:441–445.
30. Buchholz HW, Gartmann HD. [Infection prevention and surgical management of deep insidious infection in total endoprosthesis]. *Chirurg* 1972; 43:446–453.
31. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. Edinburgh 2008.
32. Frommelt L. Prinzipien der Antibiotikabehandlung bei periprothetischen Infektionen. *Orthopädie* 2004; 33:822–826.
33. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop* 2008; 79:335–341.
34. Bourne RB. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard – in the affirmative. *J Arthroplasty* 2004; 19:69–72.
35. Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Early failures among 7,174 primary total knee replacements: a follow-up study from the Norwegian Arthroplasty

- Register 1994–2000. *Acta Orthop Scand* 2002; 73:117–129.
36. Malik MH, Chougale A, Pradhan N, Gambhir AK, Porter ML. Primary total knee replacement: a comparison of a nationally agreed guide to best practice and current surgical technique as determined by the North West Regional Arthroplasty Register. *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87:117–122.
  37. Jansen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91:38–47.
  38. Australian Orthopaedic Association. National Joint Registry. Annual Report. Adelaide 2009.
  39. Namba RS, Chen Y, Paxton EW, Slipchenko T, Fithian DC. Outcomes of routine use of antibiotic-loaded cement in primary total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009; 24:44–47.
  40. Heck D, Rosenberg A, Schink-Ascani M, Garbus S, Kiewitt T. Use of antibiotic-impregnated cement during hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 1995; 10:470–475.
  41. Bourne RB. Antibiotic bone cement approval: fuss-in at the Feds! *Orthopedics* 2002; 25:913–914.
  42. Persson U, Persson M, Malchau H. The economics of preventing revisions in total hip replacement. *Acta Orthop Scand* 1999; 70:163–169.
  43. Cummins JS, Tomek IM, Kantor SR, Furnes O, Engesaeter LB, Finlayson SR. Cost-effectiveness of antibiotic-impregnated bone cement used in primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91:634–641.
  44. Randelli P, Evola FR, Cabitza P, Polli L, Denti M, Vaienti L. Prophylactic use of antibiotic-loaded bone cement in primary total knee replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18:181–186.
  45. Neut D, van Horn JR, van Kooten TG, van der Mei HC, Busscher HJ. Detection of biomaterial-associated infections in orthopaedic joint implants. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 413:261–268.
  46. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Gentamicin release from polymethylmethacrylate bone cements and *Staphylococcus aureus* biofilm formation. *Acta Orthop Scand* 2000; 71:625–629.
  47. Dunbar MJ. Antibiotic bone cements: their use in routine primary total joint arthroplasty is justified. *Orthopedics* 2009; 32.
  48. Sader H, Fritsche T, Stillwell M, Jones R. 10 years of surveillance of bloodstream infections in European medical centers by the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2006). 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, March 31–April 3, 2007, Munich.
  49. Stefansdottir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O. Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:831–840.
  50. Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 404:116–124.
  51. Kühn K. Bone cements. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. Berlin, Heidelberg, New York, Tokio: Springer 2000.
  52. Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466:1492–1498.

