

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

DISSERTATION

**Therapieerfolg und Therapiesicherheit
der einzeitigen Hüftprothesenwechseloperation
unter Verwendung
eines Vancomycin augmentierten Knochenzementes
in der Therapie der periprothetischen Infektion
- eine retrospektive Studie -**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Peter Stangenberg

aus Kiel

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C. Perka
 2. Prof. Dr. med. F. Buttgereit
 3. Prof. Dr. med. B. Füchtmeier

Datum der Promotion: 3. Juni 2012

In Liebe und Dankbarkeit Ulli und Mäxchen gewidmet

My dear Buchholz, nothing leaks out of a stone!

- Sir John Charnley, 1970

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	8
1 Einleitung und Fragestellung	9
1.1 Hüftendoprothetik	9
1.2 Die periprothetische Infektion der Hüfte	10
1.2.1 Pathophysiologie und Keimspektrum	10
1.2.2 Klassifikation.....	11
1.2.3 Risikofaktoren	11
1.2.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik.....	12
1.2.5 Therapiekonzepte	13
1.3 Die lokale Antibiotikatherapie mit PMMA als Trägermedium	16
1.3.1 Gentamicin in der lokalen Antibiotikatherapie.....	17
1.3.2 Vancomycin in der lokalen Antibiotikatherapie	17
1.4 Zielsetzung dieser Arbeit	18
2 Patienten und Methodik	19
2.1 Patientenauswahl	19
2.1.1 Einschlusskriterien.....	19
2.1.2 Ausschlusskriterien	19
2.2 Methodik der Datenerhebung	19
2.3 Beschreibung des Patientenkollektives	20
2.3.1 Demographie	20
2.3.2 Voroperationen	20
2.3.3 Nebendiagnosen	21
2.3.4 Radiologische Daten / Defektklassifikation	21
2.4 Mikrobiologie	21

2.4.1 Diagnostischer Algorithmus der periprothetischen Infektion	21
2.4.2 Intraoperative Exzidatentnahme	22
2.4.3 Postoperative Punktionen	22
2.5 Operation	23
2.5.1 Operationstechnik des einzeitigen septischen Wechsels	23
2.5.2 Operationsdaten	25
2.5.3 Intraoperative Komplikationen	25
2.5.4 Implantate	25
2.6 Medikamentöse Therapie	26
2.6.1 Lokale Antibiotikatherapie	26
2.6.2 Systemische Antibiotikatherapie	26
2.6.3 Andere nephrotoxische Medikamente	27
2.7 Follow-Up	27
2.7.1 Fragebogen	27
2.7.2 Verstorbene Patienten	27
2.7.3 Postoperative Komplikationen	28
2.8 Definition und Auswertung des Operationserfolges	28
2.9 Klinische Scores	29
2.10 Untersuchung der Nierenfunktion	30
2.10.1 Untersuchung von Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate	31
2.10.2 Einteilung der Nierenfunktion nach der RIFLE-Klassifikation	32
2.11 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Beschreibung des Patientenkollektives	35
3.1.1 Demographie	35
3.1.2 Voroperationen	36
3.1.3 Nebendiagnosen	38

3.1.4 Radiologische Daten/Defektklassifikation.....	39
3.2 Mikrobiologie	40
3.2.1 Präoperative Mikrobiologie	40
3.2.2 Intraoperative Mikrobiologie	42
3.2.3 Postoperative Mikrobiologie	43
3.3 Operation.....	44
3.3.1 Operationsdaten	44
3.3.2 Intraoperative Komplikationen	44
3.3.3 Implantate.....	44
3.4 Medikamentöse Therapie.....	45
3.4.1 lokale Antibiotikatherapie.....	45
3.4.2 systemische Antibiotikatherapie	48
3.4.3 andere nephrotoxische Medikamente	49
3.5 Follow-Up	49
3.5.1 Fragebogen	49
3.5.2 Verstorbene Patienten	49
3.5.3 Postoperative Komplikationen	50
3.6 OP-Erfolg.....	51
3.6.1 Endpunkt „periprothetische Infektion“	51
3.6.2 Endpunkt „periprothetische Infektion“ oder „aseptischer Wechsel“	54
3.7 Klinische Scores.....	57
3.7.1 präoperativer Harris Hip Score	57
3.7.2 postoperativer Harris Hip Score	57
3.7.3 postoperativer Oxford Hip Score	57
3.8 Untersuchung der Nierenfunktion.....	58
3.8.1 Gesamtkollektiv	58
3.8.2 Gruppierung nach Art der lokalen Antibiotika	61

3.8.3 Gruppierung nach Menge des lokal applizierten Vancomycins	65
3.8.4 Gruppierung nach Art der systemischen Antibiotikatherapie	70
3.8.5 Einteilung der Nierenfunktion nach der RIFLE-Klassifikation	74
4 Diskussion	76
4.1 Patientenkollektiv.....	77
4.2 Mikrobiologie	78
4.3 Therapie.....	79
4.4 Therapieerfolg.....	79
4.5 Therapiesicherheit.....	85
4.6 Limitationen der Studie.....	90
4.7 Schlussfolgerung.....	91
5 Zusammenfassung	92
Bibliografie	95
Erklärung.....	111
Curriculum vitae von Peter Stangenberg.....	112
Danksagung	113

Abkürzungen

ALAC	Antibiotic Loaded Acrylic Cement
ASA	American Society of Anaesthesiologists
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Crea	Kreatinin
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
Dr.	Doktor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H0	Nullhypothese
HA	Alternativhypothese
HHS	Harris Hip Score
J.	Jahre
KI	Konfidenzintervall
M.	Musculus
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OHS	Oxford Hip Score
OP	Operation
PCR	Polymerase Ketten Reaktion
PET-CT	Positionsemissionstomographie-Computertomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
S.	Staphylococcus
SCrea	Serumkreatinin
TEP	Totalendoprothese
TVT	Tiefe Venenthrombose
UO	Urine Output

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Hüftendoprothetik

Nachdem bereits seit dem 18. Jahrhundert für die Behandlung der Arthrose des Hüftgelenkes operative Therapien entwickelt wurden, berichtete Themistocles Gluck aus Berlin 1891 erstmalig in größerem Umfang über künstliche Endoprothesen, wobei er Elfenbein als Werkstoff verwendete [1]. In etwa parallel beschrieb Jules Pean aus Paris mittels Gips fixierte Platinprothesen. Allerdings dauerte es etwa sechzig weitere Jahre, bis Hüftendoprothesen erfolgreich implantiert wurden. Jean und Robert Judet entwickelten hierbei Plexiglasprothesen, wohingegen Moore 1950 die ersten Femurprothesen aus Metall verwendete, die dann 1951 von McKee bzw. um 1955 von Herbert zu den ersten Prothesen aus zwei Komponenten, also Pfanne und Schaft, beides im wesentlichen aus Metall, weiterentwickelt wurden [2]. Dem Problem des Implantatversagens und der hohen Lockerungsraten [3, 4] begegnete Charnley mit dem ursprünglich in der Zahnmedizin verwendeten Polymethylmethacrylat (PMMA) als Verankerungsmedium für Metallendoprothesen. 1962 wurde erstmals eine zementierte Schaftendoprothese mit einem 22mm Metallkopf und einer zementierten Polyethylenpfanne implantiert [5, 6]. Dieses Prinzip der „low-friction arthroplasty“ kommt bis heute weltweit zur Anwendung und begründete den Siegeszug der Hüftendoprothetik als eine der erfolgreichsten Operationen überhaupt. Gefördert wurde diese Entwicklung noch wesentlich durch die Verbesserung der Zementiertechnik [7], der Operations- und Zugangstechniken [8, 9] und des Prothesendesigns sowie durch die Entwicklung zementfreier Implantate in den 70er Jahren [10].

Heutzutage werden weltweit mit deutlich steigender Tendenz ca. 1,2 Millionen künstliche Hüftgelenke pro Jahr implantiert, wovon auf Deutschland alleine nach Aussage des Bundesverbandes Medizintechnologie im Jahr 2010 etwa 210 000 entfielen.

Der Stellenwert der Revisionsendoprothetik und damit auch der septischen Revisionsendoprothetik gewinnt aufgrund dieser Tendenz und aufgrund der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft damit stetig an Bedeutung [11].

1.2 Die periprothetische Infektion der Hüfte

Seit dem Beginn der endoprothetischen Versorgung der Hüfte ist die periprothetische Infektion eine der gefürchtetsten Komplikationen, die mit enormen Kosten für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem verbunden ist [12]. In den 60er Jahren, also kurz nach Einführung der Hüftendoprothetik durch Charnley, betrug die postoperative Infektrate noch etwa 10% [13], während sie heutzutage in etwa bei 0,1-1% nach Primärimplantationen und etwas höher nach Revisionsoperationen liegt [14, 15].

Ursachen für diesen prozentualen Rückgang sind die Einführung der Reinraum-Operationssäle [16-18] und die systemische Antibiotikagabe als perioperative Prophylaxe [19]. Ein Durchbruch gelang des Weiteren 1972 Buchholz in Hamburg mit der Einführung des antibiotikabeladenen Knochenzementes, wodurch nicht nur die Inzidenz der periprothetischen Infektion deutlich gesenkt werden konnte, sondern sich auch neue therapeutische Möglichkeiten in der Therapie dieser schweren Komplikation eröffneten [20-22].

Da aber die absoluten Zahlen der Prothesenimplantationen steigen, ist die Anzahl der periprothetischen Infektionen im wesentlichen konstant bis leicht ansteigend, wie exemplarisch im schwedischen Hüftregister dargestellt: Nach der aseptischen Lockerung (59%) und der Prothesenluxation (11%) ist sie dort mit etwa 10% noch vor der periprothetischen Fraktur (7%) der dritthäufigste Grund für eine Hüftprothesenwechseloperation.

1.2.1 Pathophysiologie und Keimspektrum

Pathophysiologisch ist die periprothetische Infektion eine fremdkörperassoziierte Infektion, bei der sich zunächst planktonisch lebende Bakterien auf der Prothesen- oder Zementoberfläche als sessile Form niederlassen und dort einen Protein-Polysaccharid-Biofilm ausbilden [23]. Schon 100 colony-forming-units können für eine Infektion ausreichen [24]. Insbesondere Polyethylen und PMMA sind für die Biofilmbildung anfällig [25]. Hierbei konkurrieren sie mit der Zell- und Gewebsintegration der Prothese, was als „race for the surface“ trefflich umschrieben wird. In diesem Biofilm sind auch aufgrund des meist verlangsamten Metabolismus der in diesem Biofilm lebenden Bakterien, welcher als sogenannter „low-grade Infekt“ mit oft gering ausgeprägter klinischer Symptomatik zum Ausdruck kommen kann, diese sowohl vor der körpereigenen Abwehr als auch vor

antimikrobiellen Substanzen geschützt [26-28]. Kommt es zu einer lokalen Verminderung der körpereigenen Abwehr wie beispielsweise bei lokalen Ischämien durch z.B. Traumata oder Operationen, kann die Proliferation der Bakterien und damit ihr Übergang in die planktonische Form entscheidend begünstigt werden, was klinisch mit einer Verschlechterung der Schmerzsymptomatik und systemischen und lokalen Infektzeichen einhergehen kann [29, 30].

Das Erregerspektrum, bei dem koagulasenegative Staphylokokken (25%) und *Staphylococcus aureus* (23%) als häufigstes vorkommen [31, 32], unterscheidet sich wesentlich von dem Keimspektrum der Osteomyelitis, was verdeutlicht, dass die periprothetische Infektion als eigene Krankheitsentität anzusehen ist [33].

1.2.2 Klassifikation

Die Einteilung der periprothetischen Infektion orientiert sich im wesentlichen an dem Zeitpunkt des Auftretens [14] und gibt eine gute Hilfestellung in der Auswahl der geeigneten therapeutischen Maßnahmen:

- a. Frühinfekt (30%): Dieser tritt innerhalb der ersten 3 Wochen nach der Operation auf und ist meist Folge einer intraoperativen Kontamination mit virulenten Erregern [34]. In der Frühphase ist hierbei noch nicht von einer Biofilmbildung auszugehen. Andere Autoren setzen die Grenze für einen Frühinfekt bei bis zu 3 Monaten [35].
- b. Verzögerter Infekt (40%): Dieser tritt bis zum 24. Monat postoperativ auf und ist meist Folge einer intraoperativen Kontamination mit niedrig virulenten Erregern. Ein Biofilm hat sich ausgebildet.
- c. Spätinfekt 30%: Dieser Infekt tritt mehr als zwei Jahre postoperativ auf bei Patienten, die zwischenzeitlich normwertige Entzündungswerte hatten. Sie sind meist Folge einer hämatogenen oder fortgeleiteten Infektion. Begünstigt wird das Auftreten der Infektion durch gelockerte Prothesen, Abrieb und Immundefizienzen [36]. Bei früher Diagnosestellung, die leider oft nicht erfolgt [37], besteht die Möglichkeit, dass sich noch kein Biofilm ausgebildet hat.

1.2.3 Risikofaktoren

Risikofaktoren für das Auftreten einer periprothetischen Infektion sind [38-40]:

- a. hohes Alter

- b. weibliches Geschlecht bei Primärimplantationen, männliches Geschlecht bei Revisionsoperationen
- c. schlechter American Society of Anaesthesiologists (ASA) Score
- d. hoher Body-Mass-Index
- e. lange Operationsdauer
- f. Schenkelhalsfraktur als Grunderkrankung
- g. postoperativer Wundinfekt
- h. Präsenz eines Malignoms
- i. Vorhandensein einer Hüftprothese (i.e. Revisionsoperation)
- j. schlechter Ernährungszustand

1.2.4 Klinische Symptomatik und Diagnostik

Die klinische Symptomatik der periprothetischen Infektion ist häufig geprägt von einer alleinigen Schmerzsymptomatik und Bewegungseinschränkung, weshalb die Abgrenzung der Infektion zu einer aseptischen Lockerung insbesondere bei verzögerten und Spätinfekten oft schwierig ist. Dieses erklärt die Tatsache, dass nicht selten als aseptisch angenommene Lockerungen erst durch den intraoperativen Keimnachweis als periprothetische Infektionen auffällig werden, was für die Patienten oft katastrophale Konsequenzen zur Folge haben kann.

Einige Patienten berichten von einer B-Symptomatik mit Nachtschweiß, Phasen von Schüttelfrost/Fieber und unklarem Gewichtsverlust, dieses können Zeichen einer drohenden systemischen Ausbreitung sein und erfordern häufig schnelles Handeln. Treten bei den Patienten lokale Infektzeichen auf, wird die Diagnosestellung erleichtert.

Besteht der Verdacht auf eine periprothetische Infektion, so kann dieser durch die Messung der Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CrP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Leukozyten erhärtet werden [14]. Das CrP kann insbesondere bei low-grade Infekten allerdings normwertig oder nur geringgradig erhöht sein. Die Leukozytenzahl ist meistens normwertig, ein erhöhter Wert kann aber Ausdruck einer systemischen Ausbreitung des Infektes sein.

In jedem Fall sollte bei Infektverdacht unbedingt vor Beginn einer Antibiotikatherapie eine mikrobiologische Diagnostik angestrebt werden. Standardverfahren zur Probengewinnung ist hierbei die Gelenkpunktion. Sie weist eine Sensitivität von 65 - 72,5% und eine Spezifität von 95,2% - 99,6% auf [41, 42]. Die Biopsieentnahme ist der Punktion

mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 98,1% (nachgewiesen für periprothetische Infektionen des Kniegelenkes) jedoch überlegen [43], erfordert aber einen zeitlich und logistisch deutlich höheren Aufwand, weswegen sie sich bislang nicht als Standard etabliert hat. Die Sensitivität der Verfahren lässt sich durch 14-tägiges Bebrühen deutlich erhöhen [44].

Durch intraoperativ entnommene Gewebeproben können dann nach mikrobiologischer und/oder histopathologischer Untersuchung derselben die periprothetische Infektion bestätigt werden [45]. In den letzten Jahren gewannen des Weiteren die mikrobiologischen Untersuchungen von Sonikaten der explantierten Prothesen zunehmend an Bedeutung [46]. Auch die Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) wird einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik der periprothetischen Infektion gewinnen [47-49].

Weniger für die Diagnosestellung als vielmehr für die präoperative Planung ist die konventionelle Radiographie mit ihren eher unspezifischen infektassoziierten Röntgenzeichen von Bedeutung

Schnittbildgebungen wie die Computer- (CT) und weniger auch die Magnetresonanztomographie (MRT) und nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Leukozytenszintigraphie oder neuerdings auch die Positronemissionstomographie in Kombination mit der Computertomographie (PET-CT) haben ebenfalls ihren Wert in der Diagnostik und präoperativen Planung, sind aber Sonderfällen vorbehalten [50].

1.2.5 Therapiekonzepte

Ziele der Therapie müssen die Sanierung der Infektion und der Erhalt der Gelenkfunktion sein. Aufgrund der geringen Anzahl und schlechten Vergleichbarkeit von Studien sowie den nur wenigen Metaanalysen gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung für die periprothetische Infektion. Viele Zentren haben deswegen eigene Therapiealgorithmen entwickelt. Die größte Kontroverse dreht sich hierbei um die Art und Weise der Wechseloperation. Sowohl die einzeitige Wechseloperation als auch der zweizeitige Wechsel sind etablierte Verfahren.

1.2.5.1 Gelenkerhaltende Verfahren

Bei periprothetischen Frühinfekten oder bei akuten hämatogenen Spätinfekten mit fester Prothese kann bei früher Diagnosestellung versucht werden, ein alleiniges radikales Débridement mit Jet-Lavage und Installation einer Saug-Spül-Drainage für 3-4 Tage un-

ter Erhalt der Prothese in Kombination mit einer systemischen Antibiotikatherapie durchzuführen. Die Erfolgsrate hierbei wird mit 50-60% beziffert und sinkt signifikant 3 Wochen nach dem Infektionszeitpunkt [51-53]. Der so genannte „race for the surface“ scheint danach meist verloren zu sein.

Die alleinige antibiotische Langzeitsuppression mit all ihren Nebenwirkungen ist keine kurative Therapie und bleibt Fällen vorbehalten, bei denen aufgrund von Multimorbidität oder expliziter Ablehnung durch den Patienten keine Operation in Frage kommt und die Pathogene einer oralen Antibiotikatherapie zugänglich sind [54].

1.2.5.2 Die einzeitige Wechseloperation

Die einzeitige Wechseloperation in Kombination mit einer lokalen und systemischen Antibiotikatherapie wurde in den 70er Jahren von Buchholz und Engelbrecht in Hamburg entwickelt und wird seitdem nahezu unverändert durchgeführt [20, 22]. Bedingungen für dieses Vorgehen sind eine präoperative Keimbestimmung mit Resistenzmuster, die Möglichkeit der lokalen und systemischen Antibiotikatherapie und die enge Zusammenarbeit mit dem klinischen Mikrobiologen [55].

Beim einzeitigen Wechsel wird in einer Operation die komplette Prothese bis zum letzten Knochenzementrest entfernt, ein radikales Débridement mit Entfernung allen infektauffälligen Gewebes und eine anschließende Jet-Lavage durchgeführt und danach eine neue Prothese unter Verwendung einer lokalen Antibiotikatherapie implantiert. Als Trägermedium wird hierbei PMMA-Knochenzement verwendet. Neuerdings können aber auch unzementierte Implantate unter Verwendung von antibiotikaimprägnierten Knochenallografts zur Anwendung kommen [56], wobei die hohen Kosten limitierend sind.

Mit dem obigen Vorgehen lassen sich Heilungsraten von 77 - 100 % erreichen [22, 57-61]. Von den Befürwortern des einzeitigen Vorgehens werden folgende Vorteile genannt:

1. Operative Komplikationen können nur in einer Operation auftreten und sollen dementsprechend im Vergleich zum zweizeitigen Vorgehen seltener sein.
2. Die Weichteile werden nur einmal belastet.
3. Die Psyche des Patienten wird durch die kürzere Hospitalisierungszeit und Immobilisierung weniger in Mitleidenschaft gezogen.
4. Das funktionelle Ergebnis ist besser [62].

5. Aufgrund der kürzeren Hospitalisierungszeit entstehen für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft geringere Kosten.

1.2.5.3 Die zweizeitige Wechseloperation

Die zweizeitige Wechseloperation ist prinzipiell immer möglich und wird von den meisten Kliniken auch durchgeführt. Auch Kliniken, die den einzeitigen Wechsel präferieren, führen in allen Fällen mit unklarer Keimlage sowie in Fällen, in denen die Möglichkeit einer lokalen Antibiotikatherapie nicht besteht, einen zweizeitigen Wechsel durch. Beim zweizeitigen Wechsel wird in der ersten Operation nach radikalem Débridement und Spülung die Prothese und alles Fremdmaterial in toto entfernt und in der Regel ein lokaler Antibiotikaträger implantiert. Dieser besteht ebenfalls meist aus PMMA als Trägermedium und wird in Form von Ketten oder als präformierter bzw. handgeformter Spacer implantiert. Nach einem Intervall von 6 Wochen bis mehreren Monaten, in dem weiterhin eine systemische Antibiotikatherapie durchgeführt wird, erfolgt in einem zweiten Schritt die Reimplantation der Hüfttotalendoprothese [63, 64].

Mit diesem Vorgehen lassen sich Heilungsraten von über 90% erreichen [65-69]. Von den Befürwortern des zweizeitigen Vorgehens werden folgende Vorteile genannt:

1. Die Heilungsraten sollen höher sein.
2. Bei Infektpersistenz nach der ersten Operation muss im zweiten Schritt nicht erneut eine fest integrierte Prothese entfernt werden.
3. Bei der Reimplantation können bei Infektfreiheit auch zementfreie Implantate verwendet werden.
4. Das Verfahren soll in den Händen ungeübter Operateure besser kontrollierbar sein.

1.2.5.4 Resektionsarthroplastik und Ablation

Bei nicht mehr zu beherrschenden knöchernen oder Weichteildefekten und/oder einer trotz multiplen Revisionen bestehenden Infektpersistenz kommt bei einigen Fällen nur noch die Resektionsarthroplastik bzw. die Ablation des Beines als Exartikulation im Hüftgelenk in Frage.

1.3 Die lokale Antibiotikatherapie mit PMMA als Trägermedium

Nachdem durch Charnley Anfang der 60er Jahre die mittels PMMA zementierte Hüftendoprothetik ihren Durchbruch feierte, war Ende der Dekade Buchholz der erste, der verschiedene Antibiotika dem Knochenzement beimischte und zusammen mit Engelbrecht und seinem Mikrobiologen Lodenkämper deren Freisetzungseigenschaften erforschte. Er verwendete hierbei Palacos R Zement der Firma Kulzer GmbH & Co. KG [21]. Seitdem ist antibiotikabeladener Knochenzement (= ALAC, antibiotic loaded acrylic cement) sowohl in der Prophylaxe und Therapie der periprothetischen Infektion nicht mehr wegzudenken. Durch diese Form der lokalen Antibiotikatherapie können vor Ort Wirkstoffkonzentrationen erreicht werden, die bis zu 1000 Mal höher sind als durch eine systemische Therapie erreicht werden können [70]. Nur mit diesen Konzentrationen lassen sich im Biofilm verankerte sessile Bakterien wirksam bekämpfen. Beispielsweise ist die minimale Hemmkonzentration von Tobramycin auf Staphylokokken in ihrer sessilen Form um den Faktor 250 erhöht [71].

Verschiedene physikalisch-chemische Eigenschaften muss ein Antibiotikum besitzen, um dem PMMA beigefügt werden zu können [72]:

1. Hydrophilie, um aus dem Zement ausgewaschen werden zu können
2. Hitzeresistenz, um durch den Polymerisationsprozess nicht zerstört zu werden (bei Palacos R können 104° C erreicht werden [73])
3. Sterilisierbarkeit durch Gammabestrahlung oder Ethylenoxid
4. geringer Effekt auf die mechanischen Eigenschaften des Knochenzementes
5. Keine chemische Interaktion mit den Komponenten des Knochenzementes, wie dies beispielsweise für Rifampicin der Fall ist

Die Anzahl der verfügbaren antimikrobiellen Substanzen wird hierdurch stark limitiert. Die Freisetzung der Antibiotika ist des Weiteren abhängig von der Oberflächenrauigkeit und Porosität des Zementes [74] sowie von dessen Wasseraufnahmefähigkeit und von der Partikelgröße und Dosis des Antibiotikums [75], welches in kristalliner und nicht in gelöster Form beigemischt werden sollte [76]. Abhängig von Art und Menge des Antibiotikums wird die mechanische Festigkeit des Zementes geschwächt [77, 78], wobei der Einfluss allerdings klein bleibt [79], solange die Gesamtantibiotikamenge 4g pro 40g PMMA nicht übersteigt.

1.3.1 Gentamicin in der lokalen Antibiotikatherapie

Die Aminoglycoside der Gentamicin-Gruppe, welche 1963 von Mitarbeitern der Firma Schering als Produkt des Bakteriums *Micromonospora purpurea* entdeckt wurden [80], hemmen auf Ebene der Transkription die Proteinbiosynthese der Bakterien. Sie erwiesen sich in den Studien von Buchholz als am besten geeignet, um dem Knochenzement zugefügt werden zu können. Dies führte zu der Entwicklung des ersten kommerziell hergestellten ALAC (i.e. Refobacin Palacos R der Firma E. Merck in Deutschland und Österreich bzw. Palacos R with Refobacin der Firma Schering Plough in den anderen Ländern mit Heraeus Kulzer als Patenhalter [75]), welcher in unveränderter Form bis heute eingesetzt wird.

Die Freisetzung aus dem PMMA ist stark abhängig von der Morphologie und Dosis des beigefügten Gentamicin-Gemisches. Es werden in der Regel Dosierungen von 0,5g / 40g PMMA bzw. seltener 1g / 40g PMMA verwendet. In den ersten 24 Stunden (v.a. den ersten 20 Minuten) wird mit Abstand am meisten Gentamicin freigesetzt [81-84]. Dies ist bedingt durch die direkte Abgabe des Stoffes von der Zementoberfläche, danach setzt ein Diffusionsprozess mit niedrigerer Freisetzung ein, der aber auch nach 72 Stunden noch in der Lage ist, die Biofilmbildung zu verhindern [85]. Die Serumkonzentrationen des Gentamicin bleiben hierbei kleiner als 1 µg/ml [86], wodurch das Risiko von oto- und nephrotoxischen Nebenwirkungen vernachlässigbar erscheint.

Trotz der Tatsache, dass Gentamicin in abnehmendem Maße bei Staphylokokken wirksam ist [87], die den Hauptteil der periprothetischen Infektionen verursachen, so wird es dennoch auch bei diesen Infektionen lokal eingesetzt, da dem Gentamicin durch seine gute Freisetzung aus dem Zement eine Triggerfunktion für die Freisetzung zusätzlich hinzugefügter Antibiotika zugeschrieben wird [88].

1.3.2 Vancomycin in der lokalen Antibiotikatherapie

Das Glycopeptid Vancomycin wurde in den 50er Jahren als Produkt von *Amycolatopsis orientalis* entdeckt [89]. Es entwickelt seinen bakteriziden Effekt über die Hemmung der Zellwandsynthese und entwickelt seine Wirkung auch auf sessile Bakterienformen im Biofilm und Small Colony Variants [90-94]. Zur Anwendung in der lokalen Antibiotikatherapie kommt es als Reserveantibiotikum vor allem bei Infektionen mit Staphylokokken, Enterokokken und Corynebakterien, bei denen kein anderes lokales Antibiotikum mehr wirksam ist [70].

Es werden in der Regel Dosierungen von 2g Vancomycin / 40g PMMA verwendet [70]. Vancomycin weist ebenfalls eine typische biphasische Elutionskurve auf [95-97]. Im Vergleich zu Gentamicin, wo 80% des Wirkstoffes nach 24 Stunden bereits aus dem Zement ausgewaschen werden [84], haben bei Vancomycin im in-vitro Versuch nach 8 Monaten erst 2-10% (bzw. 5-12% in Kombination mit Tobramycin) den Knochenzement verlassen [98]. Trotz dieser im Vergleich zu Gentamicin deutlich schlechteren Freisetzung aus dem Knochenzement lassen sich sehr hohe lokale Wirkstoffkonzentrationen erreichen. Die systemischen Wirkstoffkonzentrationen sind mit maximal 3 µg/ml deutlich unter den für die gefürchteten Nebenwirkungen wie Oto- und Nephrotoxizität notwendigen Konzentrationen [99, 100].

Bislang muss das Vancomycin dem Knochenzement noch per Hand beigemischt werden, da industriell hergestellte Knochenzemente, die Vancomycin und Gentamicin enthalten, sich erst in der klinischen Erprobung befinden.

Publikationen über den Therapieerfolg und die Therapiesicherheit von Vancomycin beladenem Knochenzement in der Therapie der periprothetischen Infektion mittels einzeitiger Wechseloperation existieren bislang nicht.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Folgende Fragen sollen im Rahmen dieser retrospektiven Studie beantwortet werden:

1. Ist die einzeitige Wechseloperation unter Verwendung von Vancomycin beladenem Knochenzement ein im Langzeitverlauf geeignetes und erfolgreiches Therapiekonzept in der Behandlung der periprothetischen Infektion der Hüfte?
2. Ist die lokale Anwendung von Vancomycin ein sicheres Verfahren in Bezug auf potentielle nephrotoxische Nebenwirkungen?

Hieraus sollen klinische Konsequenzen für die weitere Anwendung dieses Verfahrens, auch im Vergleich zu anderen Operationsmethoden, gezogen werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenauswahl

2.1.1 Einschlusskriterien

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Patienten untersucht, bei denen aufgrund einer periprothetischen Infektion eines Hüftgelenkes eine einzeitige Hüftprothesenwechseloperation unter lokaler und systemischer Antibiotikatherapie in der ENDO-Klinik in Hamburg durchgeführt wurde. Gemeinsam war diesen Fällen als weiteres Einschlusskriterium, dass bei der Operation zur lokalen Antibiotikatherapie kristallines Vancomycin dem Gentamicin-PMMA-Knochenzement beigemischt wurde.

Es wurde festgelegt, dass 100 konsekutive Fälle zu betrachten waren, mit dem 31. Dezember 2001 als letztmöglichem Operationstermin.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Fälle aus der Studie ausgeschlossen, bei denen nicht Refobacin-Palacos® R sondern Copal® als Basiszement zur Anwendung kam.

2.2 Methodik der Datenerhebung

Alle Daten von Patienten, die in der ENDO-Klinik Hamburg seit Bestehen der Klinik operiert wurden, sind in einer hausinternen Access-Datenbank archiviert. In dieser sind neben dem präoperativen Befund und der Gelenkanamnese auch Informationen über die Operationsart und die antibiotische Zementbeimengung erfasst. Mithilfe der Suchbegriffe „Hüfte“ und „einzeitige septische Wechseloperation“ in den Feldern „Gelenk“ und „OP-Art“ sowie mit dem Suchbegriff „Vancomycin“ im Feld „Antibiotikazusatz pro 40g Refobacin-Palacos“ wurde eine Suchanfrage durchgeführt. Aus den daraus resultierenden Datensätzen wurden nach obigen Kriterien 100 konsekutive Fälle zur Nachuntersuchung ausgewählt.

Die prä-, peri- und postoperativen Daten wurden den Kranken- und Sprechstundenakten sowie der hausinternen Datenbank entnommen. Die radiologische Klassifizierung

erfolgte mithilfe prä- und postoperativer Röntgenbilder. Da mit genannten Mitteln in vielen Fällen nur inkomplette Datensätze erhoben werden konnten und, um standardisierte Langzeitverläufe untersuchen zu können, wurde ein Fragebogen erstellt, der zunächst allen Patienten zugesandt wurde. Dieser Fragebogen wurde dann, nachdem er zurückgeschickt worden war, telefonisch mit den Patienten besprochen. Wenn das Formular nicht zurückgeschickt wurde, wurden die Patienten direkt telefonisch kontaktiert, um den Bogen auszufüllen. Aufgrund der großen räumlichen Distanz der meisten Patienten wurde auf eine Vorstellung und Untersuchung verzichtet, so dass keine Röntgenverlaufskontrollen durchgeführt und keine Bewegungsausmaße erhoben werden konnten. Konnten die Patienten nicht lokalisiert werden, wurde Kontakt aufgenommen zu den Meldebehörden und Krankenkassen sowie zu den Hausärzten und Verwandten. Alle gesammelten Daten dieser retrospektiven Studie wurden dann in einer Access-Datenbank dokumentiert

2.3 Beschreibung des Patientenkollektives

2.3.1 Demographie

An demographischen Daten erfasst und statistisch ausgewertet wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI und Operationsseite.

2.3.2 Voroperationen

Betrachtet wurde der Zeitpunkt der Primärimplantation und die Diagnose, die zur Primärimplantation geführt hatte. Bei der folgenden Auswertung der Voroperationen wurde die Gesamtanzahl der Operationen an der betroffenen Hüfte gezählt. Zusätzlich wurde eine Klassifizierung in die Kategorien „Anzahl der Wechsel-Operationen“, „Anzahl der Voroperationen aufgrund einer periprothetischen Infektion“ und „Anzahl der Wechsel-Operationen aufgrund einer periprothetischen Infektion“ durchgeführt. „Wechseloperation“ war so definiert, dass mindestens Pfanne oder Schaft gewechselt wurde. Hinter den übrigen Operationen verbergen sich z.B. Eingriffe wie blutige Repositionen, Muskelplastiken, Kopf-Halsteil-Wechsel, Osteosynthesen und Hämatomrevisionen oder im Infektfall insbesondere Débridements, Spülungen und offene Wundbehandlungen

2.3.3 Nebendiagnosen

Zur näheren Beschreibung des Patientenkollektivs und, um etwaige Störgrößen für die durchzuführende statistische Analyse zu detektieren, wurden die präoperativen Nebendiagnosen erfasst und gruppiert. Näher erwähnt seien hier die relevanten orthopädischen und, da im Rahmen dieser Dissertation potentielle Veränderungen der Nierenwerte untersucht werden, nephrologischen Nebendiagnosen.

2.3.4 Radiologische Daten / Defektklassifikation

Zur Evaluation des operativen Schweregrades bei diesem oft multipel voroperierten Patientengut wurden die präoperativ durchgeführten Radiographien, (i.e auf Symphyse zentrierte Beckenübersichtsaufnahme und axiale Hüftaufnahme nach Lauenstein), die bei allen Patienten vorhanden waren, analysiert und klassifiziert.

Zunächst erfolgte die Analyse des Prothesentypes. Dann wurden die Röntgenbilder auf Lockerungszeichen (d.h. Lysezonen, Saumbildung um das Implantat und Lageveränderungen der Prothesenkomponenten) untersucht. Die Klassifikation des azetabulären Defekttypes erfolgte nach Paprosky [101] und nach Nieder [102]. Femoral wurden die Defektklassifikationen nach Pak und Paprosky [103] sowie nach Engelbrecht und Siegel [104] gewählt.

Zur Evaluation des Operationserfolges hinsichtlich Prothesenlockerung hätte es sich angeboten, bei Wiedervorstellungen durchgeführte Röntgenbilder ebenfalls nach dem oben erwähnten Schema zu analysieren. Da aber nur in 32 Fällen eigene Verlaufsrontgenbilder in unserem Register zur Verfügung standen, musste hierauf verzichtet werden.

2.4 Mikrobiologie

2.4.1 Diagnostischer Algorithmus der periprothetischen Infektion

Zur Diagnostik der periprothetischen Infektion wurde nach dem klinikinternen Standard [105] [106] bei allen Patienten der Studie in der Regel bei der ambulanten Vorstellung eine Gelenkpunktion des betroffenen Hüftgelenkes unter Bildwandlerkontrolle im Punktionszentrum der Klinik durchgeführt. Bei dieser war mindestens 1 ml Punktat unter antiseptischen Kautelen zu gewinnen. War zum Vorstellungszeitpunkt eine Gelenkfistel

vorhanden, wurde hieraus zusätzlich ein tiefes Fistelabradat mit dem scharfen Löffel entnommen. Die gewonnenen Proben wurden danach schnellstmöglich zur mikrobiologischen Untersuchung in das Fenner-Labor Hamburg transportiert und dort von dem klinischen Mikrobiologen Dr. Frommelt nach dessen Standard analysiert [107]. In der Regel wurden die Proben noch am Punctionstag mikroskopiert und Kulturen für 14 Tage angelegt. Wenn bei bestehendem klinischen Verdacht in der ersten Punction kein Keimnachweis gelungen war, wurden die Patienten ggf. zur Kontrollpunction einbestellt. Abschließend wurden alle das Gelenk betreffenden mikrobiologischen Befunde aus externen mikrobiologischen Labors zur präoperativen Diagnostik ebenfalls herangezogen. Ausgewertet wurden die jeweiligen Lokalisationen, aus denen ein Keimnachweis für die Diagnosefindung gelang.

Im Rahmen der Infektklassifikation erfolgte die Unterscheidung in die Gruppe, bei denen ausschließlich ein Bakterium bei der Diagnostik gefunden wurde, und in die Gruppe, bei der eine Mischinfektion präoperativ nachgewiesen wurde. „Mischinfektion“ war dabei so definiert, dass verschiedene Pathogene in Punctionen und/oder Abradaten nachgewiesen wurden. Des weiteren wurde das Keimspektrum analysiert.

2.4.2 Intraoperative Exzidentnahme

Zur Verifizierung der Diagnose „periprothetische Infektion“ wurden intraoperativ Exzidate aus Gelenkkapsel, Pfannenmembran, Schafteingang, Schaftprothesenspitze und ggf. Fistel-/Abszeßgewebe zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt und erneut Kulturen für 14 Tage angelegt. Die Anzahl der Proben und die Anzahl der Proben, aus denen ein Keimnachweis gelang, wurde gezählt und erneut nach Mono- und Mischinfektion klassifiziert. Des weiteren wurden die Patienten gezählt, bei denen ein intraoperativer Keimnachweis gelang und das Keimspektrum analysiert.

2.4.3 Postoperative Punctionen

Bei einigen Patienten war es postoperativ während des stationären Aufenthaltes notwendig, das operierte Gelenk erneut zu punktieren. Die Indikation hierzu wurde ausschließlich gestellt in Abhängigkeit von der klinischen Notwendigkeit. Unabhängig davon, ob es sich um eine diagnostische oder Entlastungspunction handelte, wurde ein Aspirat zur mikrobiologischen Diagnostik eingeschickt. Die Durchführung und Analyse erfolgte unter den gleichen Bedingungen wie bei der präoperativen Punction. Der Keim-

nachweis aus einem postoperativen Punktat kann hierbei als ein Maß für den Therapiemisserfolg (i.e. Reinfekt oder Infektpersistenz) interpretiert werden. Aber auch eine Kontamination des Punktates über Hautkeime kann nicht ausgeschlossen werden, so dass immer auch der Verlauf des CRP-Wertes und der klinische Verlauf bei der Wertung des Therapieerfolges miteinbezogen werden müssen.

Die Anzahl der postoperativen Punktionen pro Fall, die Anzahl der punktierten Patienten, die Fälle, bei denen ein Keimnachweis geführt wurde, und das dabei nachgewiesene Keimspektrum wurden ausgewertet.

2.5 Operation

2.5.1 Operationstechnik des einzeitigen septischen Wechsels

Alle Operationen wurden nach dem klinikinternen Standard durchgeführt [106], der im Folgenden kurz erläutert werden soll:

In Seitenlagerung des Patienten wird soweit möglich unter Exzision der alten Operationsnarbe ein dorsaler Hüftgelenkzugang durchgeführt [108] und die Gelenkkapsel weitest möglich freigelegt. Jegliches Infektgewebe auf dem Weg dorthin wird radikal débridiert und mit Polyhexanid-Lösung (0,2 %) gespült. Ggf. ist hierbei die L-förmige Ablösung des M. vastus lateralis notwendig. Fisteln werden soweit möglich in den Zugang miteinbezogen oder alternativ über einen kurzen zusätzlichen Zugang inclusive des Fistelganges exzidiert.

Dann erfolgt die Eröffnung des Gelenkes und das radikale Débridement der kompletten Gelenkkapsel. Danach wird die Femureingangsebene eingestellt und die Schaftprothese entfernt. Hierfür muss ein umfangreiches Ausschlagsinstrumentariumset vorgehalten werden. Ggf. ist insbesondere bei langen zementfreien Prothesen auch eine Fensterung des Femurs zu diesem Zeitpunkt notwendig. Bei zementierten Prothesen wird nun mit verschiedensten Meißeln und Gewindeausschlägern endofemoral der Zement einschließlich des Zapfens vollständig entfernt. Es folgt die Jet-Lavage des Markraumes, nachdem mit Küretten und Kugelfräsen die femorale Infektmembran vollständig entfernt wurde. In einigen Fällen ist aufgrund von massiven infektbedingten Läsionen im Knochen die Resektion von Teilen des proximalen Femurs notwendig.

Die Pfanne wird eingestellt und mit Hilfe von Meißeln, Gewindeschneidern und Stößeln entfernt. Falls notwendig wird der verbliebene Zement entfernt und wie beim Femur die Infektmembran débridiert und eine Jet-Lavage durchgeführt.

Danach wird abschließend die Hüfte auf möglichst vollständiges radikales Débridement kontrolliert. Nachdem nun aus den in Kapitel 2.3.2 genannten Bereichen Biopsate zur mikrobiologischen Diagnostik entnommen wurden, wird erst jetzt mit der präoperativ festgelegten systemischen Antibiotikatherapie (Siehe auch Kapitel 2.6.2) begonnen, ein Wechsel der sterilen Handschuhe und der kontaminierten Instrumente durchgeführt und das Gelenk für mindestens 5 Minuten lavagiert.

Basisknochenzement für die anschließende Zementvorbereitung war in allen Fällen Refobacin®-Palacos® R (damals Firma MERCK™Biomaterial, D-64271 Darmstadt). Dieser ist hochviskös, hat eine hohe Ermüdungsfestigkeit, Biegefestigkeit und Schlagzähigkeit [109] und verfügt über eine sehr gute Gentamicin-Freisetzung [110]. Die Zusammensetzung der Komponenten ist in Tabelle 1 dargestellt.

Menge in g	Stoff	Funktion
40,8	Pulver	
33,14	Methylmethacrylat-Methylacrylat-Copolymer	Polymer
6,26	Zirkondioxid	Röntgenkontrastmittel
0,63	Benzoylperoxid	Initiator
0,001	Chlorophyll	Farbstoff
0,77	Gentamicinsulfat (= 0,5 g Gentamicin-Base)	Antibiotikum
18,78	Flüssigkeit (20 ml)	
18,40	Methylmethacrylat (= 19,57 ml)	Monomer
0,38	N,N-Dimethyl-p-Toluidin (= 0,43 ml)	Co-Initiator
0,0004	Chlorophyll	Farbstoff

Tabelle 1: Zusammensetzung von Refobacin®-Palacos® R

Um beim Anmischen des Zementes ein möglichst homogenes Gemisch zu erhalten, wurde standardisiert vorgegangen [70]:

1. Zerkleinern der Antibiotikakristalle im Mörser, bis ein feines Pulver entsteht und Überführen des Pulvers in das Anrührgefäß
2. Hinzufügen der gleichen Menge PMMA-Polymer-Pulver
3. Mischen mit Spatel
4. Hinzufügen der gleichen Menge PMMA-Polymer-Pulver
5. Mischen mit Spatel
6. Wiederholen der Punkte 2. - 5., bis PMMA-Polymer-Pulver verbraucht ist
7. Hinzufügen der PMMA-Monomer-Flüssigkeit und Weiterverarbeitung nach Herstellervorschrift.

Azetabulär wurde der Zement per Hand eingebracht und die Pfanne zementiert, schaftseitig wurde das Femur retrograd mittels Einfüllkartusche gefüllt und hierin der Schaft eingebracht. Wenn aufgrund des Verlustes des proximalen Femurs Teile des Prothesenschaftes freistanden, so wurde dieser Anteil mit Knochenzement ummantelt. Auf eine knöcherne Rekonstruktion von Knochendefekten wird aufgrund der Infektsituation sowohl azetabulär als auch femoral verzichtet. Abschließend wird der schichtweise Verschluss der Wunde durchgeführt.

2.5.2 Operationsdaten

Erfasst wurden die Narkoseart, die Operationsdauer, intraoperative Besonderheiten wie die Notwendigkeit der intraoperativen Fensterung, die Entfernung von Infektossifikationen sowie die Notwendigkeit einer Psoassehnenentomie.

2.5.3 Intraoperative Komplikationen

Erfasst wurden die intraoperativen Komplikationen, die Maßnahmen, die zur Bekämpfung der Komplikationen durchgeführt wurden sowie die Komplikationsrate.

2.5.4 Implantate

Zur Klassifizierung des Prothesentypes wurde willkürlich festgelegt, dass alle Standard- und Reoperations-Prothesenschäfte $\leq 170\text{mm}$ Länge als „Standardprothese“ und alle längeren Prothesen als „Langschaftprothesen“ eingeordnet werden.

Ausgewertet wurden die Art der pfannen- und schaftseitigen Versorgung.

2.6 Medikamentöse Therapie

Präoperativ werden bei Patienten mit periprothetischer Infektion alle den Protheseninfekt betreffenden Daten wie operative Anamnese, mikrobiologische Eigen- und Fremdbefunde, Wundsituation, klinischer Befund, Nebendiagnosen/Risikofaktoren (insbesondere Vorerkrankungen von Leber und Niere) und Allergianamnese im Rahmen eines Konsils an den klinischen Mikrobiologen Dr. Frommelt geschickt. Dieser legt daraufhin die lokale und systemische Antibiotikatherapie für die einzeitige Wechseloperation nach seinen eigenen Richtlinien fest [70, 111]. Bei zwei wöchentlich durchgeführten Visiten auf der Infektstation werden dann postoperativ unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes und der Laborbefunde Änderungen an und die Dauer der systemischen Antibiotikatherapie besprochen.

2.6.1 Lokale Antibiotikatherapie

Ausgewertet wurde die Art, Dosis und Gesamtmenge der lokal applizierten Antibiotika als Produkt aus Zementmenge und Antibiotikadosis/40g PMMA. Des Weiteren wurde die Gesamtantibiotikamenge in der Gruppe, die ausschließlich Vancomycin und Gentamicin lokal erhalten hat mit der Gruppe, die weitere Antibiotika erhalten hat, verglichen.

2.6.2 Systemische Antibiotikatherapie

In allen Fällen wurde zur Therapie der periprothetischen Infektion die lokale um eine gezielte systemische Antibiotikatherapie ergänzt, die, wie auch alle Dosisänderungen oder Umstellungen, nach Rücksprache mit dem klinischen Mikrobiologen Dr. Frommelt festgelegt wurden. Bei den unter Rücksichtnahme auf die Resistenzsituation noch möglichen systemischen Antibiotika wurden stets solche ausgewählt, die im Knochengewebe eine möglichst hohe Bioverfügbarkeit haben. Zur Therapie der periprothetischen Infektion wurde in allen Fällen aufgrund der schlechten Durchblutungssituation vor Ort [112] eine hochdosierte Therapie angestrebt, wodurch allerdings das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen insbesondere bezüglich Leber und Niere erhöht war.

Die Antibiotikatherapie wurde dabei in der Regel erst intraoperativ begonnen, wenn alle mikrobiologischen Proben entnommen waren. Ausnahmen hiervon gab es nur, wenn präoperativ der klinische Zustand des Patienten eine antibiotische Interventionstherapie notwendig machte. Die intravenösen Antibiotikagaben wurden standardmäßig über ei-

nen zentralen Venenkatheter verabreicht. Wenn die Oralisierung von Antibiotika (z.B. Levofloxacin) möglich war, wurde diese schnellstmöglich durchgeführt.

Statistisch ausgewertet wurde der Zeitpunkt, zu dem die intraoperative Antibiotikatherapie begonnen wurde, die Art der Antibiotikatherapie und ggf. durchgeführte Therapieänderungen sowie Therapiedauer.

Für die Fragestellung dieser Arbeit sind insbesondere Medikamente von Bedeutung, die neben dem lokal applizierten Vancomycin und Gentamicin in der Lage sind, die Niere zu schädigen. Bei den systemischen Antibiotika sind hierfür ebenfalls Vancomycin und Gentamicin zu nennen, weswegen eine Gruppenbildung vorgenommen wurde. Die Aufteilung erfolgte in eine Gruppe, die Vancomycin und/oder Gentamicin systemisch erhalten hat und in eine Gruppe, der keine nephrotoxischen systemischen Antibiotika zugefügt wurden.

2.6.3 Andere nephrotoxische Medikamente

Um auszuschließen, dass andere Medikamente die Nierenfunktion (und damit die Nierenwerte) beeinflusst haben und somit die Vergleichbarkeit der einzelnen Fälle nicht gegeben sein könnte, wurden die Patientenakten nach potentiellen anderen Nicht-Antibiotika-Medikamenten untersucht, die gegeben wurden. Von Bedeutung waren hierbei im wesentlichen NSARs in der perioperativen Schmerztherapie, die auf vaskulärer, tubulo-toxischer und immunologisch-interstitieller Ebene das Nierenparenchym schädigen können [113]. Statistisch ausgewertet wurde die Art und die Dauer der nephrotoxischen medikamentösen Therapie.

2.7 Follow-Up

2.7.1 Fragebogen

Statistisch ausgewertet wurde die Vollständigkeit der Fragebögen, die Follow-Up-Zeit, und das Alter der Patienten zur Follow-Up-Zeit.

2.7.2 Verstorbene Patienten

Untersucht wurde, wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorben waren. Für das Langzeitergebnis der einzeitigen Wechsellagerung war es nun von Be-

deutung herauszufinden, ob die verstorbenen Patienten vor Ihrem Tode ein Infektrezidiv erlitten hatten, ob weitere Operationen am betroffenen Hüftgelenk durchgeführt wurden, ob andere Komplikationen aufgetreten sind und ob die Todesursache in direktem Zusammenhang mit der periprothetischen Infektion stand.

Mithilfe der oben genannten Quellen konnte in allen verbliebenen Fällen die postoperativen Verläufe und Todesursachen ermittelt werden.

Mithilfe der Internetseite www.DeathRiskRankings.org des Centers for the Study and Improvement of Regulation an der Carnegie Mellon University in Pittsburgh, Pennsylvania, die sich auf Daten von Eurostat stützt, wurde die Todesrate des untersuchten Patientengutes mit der Todesrate der europäischen Normalpopulation verglichen, um zu ermitteln, ob es innerhalb der Patientengruppe zu einer erhöhten Sterblichkeit kam.

2.7.3 Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden, aufgeteilt in allgemeine und hüftspezifische Komplikationen, erfasst.

Auf die für diese Studie relevanten Komplikationen an der Niere und auf die Komplikation der erneuten periprothetische Infektion wird im Ergebnisteil näher eingegangen. Des Weiteren ist zu erwähnen, dass bei der Komplikation Prothesenlockerung nur Fälle gezählt wurden, bei denen eine Wechseloperation durchgeführt werden musste. Da standardmäßig keine Röntgenverlaufskontrollen vorlagen, konnte die Anzahl der Fälle, die radiologisch eine Lockerung aufweisen, aber noch nicht operiert wurden, nicht ermittelt werden.

2.8 Definition und Auswertung des Operationserfolges

Primärziel der einzeitigen septischen Wechseloperation unter lokaler und systemischer Antibiotikatherapie ist die langfristige Ausheilung der periprothetischen Infektion. Ein Problem, dass sich in der Beurteilung des postoperativen Verlaufes ergibt, ist hierbei, ob es sich bei erneut auftretenden periprothetischen Infektionen um ein Infektrezidiv handelt oder ob es zu einer Neuinfektion gekommen ist.

In dieser Studie wurde definiert, dass sowohl eine antibiotische Suppressionstherapie bei gesichertem Keimnachweis aus dem Gelenk als auch jegliche erneute Revision der

Hüfte mit Eröffnung des Gelenkes, die aufgrund eines Keimnachweises aus dem Gelenk oder des hochgradigen klinischen Verdachtes auf eine erneute Infektion stattgefunden hat, als Operationsmisserfolg zu werten war.

Ob es sich bei der Revision um eine Spül-Saug-Drainage oder eine ein- oder zweizeitige Wechseloperation gehandelt hat, spielte ebenso wenig wie der Operationszeitpunkt eine Rolle. Auch die Frage, ob ein Keimwechsel stattgefunden hat, war unerheblich. Wundrevisionen, die aufgrund einer Wundheilungsstörung oder einer oberflächlichen Wundinfektion durchgeführt wurden und die ohne Eröffnung des Gelenkes vonstatten gingen, wurden nicht als Misserfolg gewertet.

Sekundärziel der einzeitigen Wechseloperation ist die langfristige stabile Verankerung der neuen Totalendoprothese. Eine Lockerung der Prothese oder ein Implantatversagen wurde hinsichtlich dieses Zieles als Misserfolg gewertet. Allerdings wird hier darauf hingewiesen, dass durch das Fehlen von standardmäßigen Röntgenverlaufskontrollen nur Lockerungen in dieser Studie erfasst wurden, die zur aseptischen Wechseloperation geführt haben. Revisionen, die aufgrund von Luxationen durchgeführt wurden, wurden hinsichtlich dieses Sekundärzieles nicht als Misserfolg gewertet.

Nach Einteilung der Fälle in Erfolgs- und Misserfolgsgruppe, was sowohl für den alleinigen Endpunkt „erneute periprothetische Infektion“ als auch für den kombinierten Endpunkt „erneute periprothetische Infektion und/oder aseptischer Wechsel“ durchgeführt wurde, erfolgte die statistische Auswertung des Zeitpunktes, zu dem die Endpunkte erreicht wurden und die Untersuchung der dann durchgeführten therapeutischen Maßnahmen. Abschließend wurden Schätzungen nach Kaplan-Meier durchgeführt [114]. Verstorbene Patienten, die unabhängig von der periprothetischen Infektion verstorben waren, wurden bis zum Todeszeitpunkt als Erfolg gewertet und danach zensiert

2.9 Klinische Scores

Zur präoperativen Klassifizierung und Quantifizierung der klinischen Funktion des Hüftgelenkes werden bei jeder Aufnahmeuntersuchung Daten erhoben und dokumentiert, die die Erhebung des Harris-Hip-Scores (HHS) [115] in seiner modifizierten Form durch Haddad [116] ermöglichen. Der HHS wurde sowohl als Gesamtscore (≤ 100 Punkte) als

auch in seine vier Einzelscores Schmerz (≤ 44 Punkte), Funktion (≤ 47 Punkte), Deformität (≤ 4 Punkte) und Bewegungsausmaß (≤ 5 Punkte) untergliedert ausgewertet.

Im Rahmen des Fragebogens wurde der HHS erneut bestimmt. Da im Follow-Up aber keine Untersuchung der Bewegungsausmaße erhoben wurde, konnte auch kein kompletter Harris Hip Score gemessen werden, sondern nur die Teilscores „Schmerz“ und „Funktion“, die zusammen aber 91 % des Gesamtscores ausmachen.

Als „Quality of Life-Score“ wurde zusätzlich die Messung des „Oxford Hip Score (OHS)“ in seiner deutschen Übersetzung durchgeführt [117]. Dieser besteht aus 12 Fragen mit jeweils fünf Antwortmöglichkeiten, die von den Patienten selbst beantwortet werden [118]. Im Gegensatz zu der ursprünglich festgelegten Punkteverteilung wurde das heute gebräuchlichere 0 bis 48 Punktesystem gewählt. Pro Frage werden hierbei 0 - 4 Punkte vergeben: Je niedriger der sich daraus ergebende Score ist, desto schlechter ist das Ergebnis [119]. Anschließend folgte eine Klassifizierung in die Gruppen „exzellent“, „gut“, „ausreichend“ und „schlecht“, die gut mit dem Harris Hip Score korreliert [120].

Die weiteren Daten, die durch den Fragebogen erfasst wurden, umfassen alle aufgetretenen Komplikationen (insbesondere infektbedingte) und erneute Operationen am operierten Hüftgelenk.

Um die Frage zu erörtern, ob sich die Teilscores Schmerz und Funktion des HHS im Langzeitergebnis im Verhältnis zu den präoperativen Scorewerten verbessert haben, wurde ein Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest durchgeführt:

2.10 Untersuchung der Nierenfunktion

Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurden bei allen Patienten diverse Blutparameter zu unterschiedlichen Zeitpunkten im „Labor Dr. Fenner und Kollegen“ in Hamburg bestimmt. Für diese Studie waren hierbei hinsichtlich des Einflusses der lokalen Antibiotikatherapie auf die Nierenfunktion von besonderer Bedeutung das Kreatinin (Crea) und die daraus geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR). Da die Blutentnahmen oft zu unterschiedlichsten Zeitpunkten bezogen auf den OP-Termin stattgefunden haben, wurden zur besseren Vergleichbarkeit fünf Zeiträume definiert, in denen nach den einzelnen Laborwerten gesucht wurde. Waren mehrere Blutwerte in den verschiedenen Zeiträumen bestimmt worden, so wurde ausschließlich die letzte Blutentnahme berücksich-

tigt, so dass pro Fall maximal fünf Werte in dieser Studie Verwendung fanden. Die Zeiträume sahen wie folgt aus:

- a. präoperativ (\bar{x} -2,0 \pm 0,2 Tage; Median -1; Min -1; Max -6)
- b. 1-2 Tage postoperativ (\bar{x} 1,0 \pm 0,0 Tage; Median 1; Min 1; Max 2)
- c. 3-5 Tage postoperativ (\bar{x} 3,6 \pm 0,1 Tage; Median 3; Min 3; Max 5)
- d. 6-10 Tage postoperativ (\bar{x} 8,6 \pm 0,2 Tage; Median 9; Min 6; Max 10)
- e. 11-20 Tage postoperativ (\bar{x} 15,9 \pm 0,5 Tage; Median 16; Min 11; Max 20)

Für die Schätzung der GFR wurde die gekürzte korrigierte Formel der MDRD-Studie (Modification of Diet in Renal Disease) gewählt, da hierfür ausschließlich Alter, Geschlecht und Kreatinin bekannt sein müssen [121]:

$$GFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{Crea [mg/dl]}^{-1,154} \times \text{Alter [Jahren]}^{-0,203} (\times 0,742 \text{ bei } \text{♀})$$

2.10.1 Untersuchung von Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate

Zur Untersuchung des Einflusses von Vancomycin als lokal eingebrachtem Antibiotikum auf die Nierenfunktion wurden die Laborparameter Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate im Verlauf des stationären Aufenthaltes zu den genannten Untersuchungszeitpunkten zunächst für alle Fälle analysiert. Auf die Untersuchung des Harnstoffes wurde aufgrund sehr unvollständiger Datensätze verzichtet.

Da keine Kontrollgruppe nachuntersucht wurde, wurden innerhalb des Patientenkollektives Gruppen gebildet, die miteinander verglichen wurden:

1. Gruppierung nach Art der lokalen Antibiotika: Zur Überprüfung der Frage, ob die Art der lokalen Antibiotikatherapie einen Einfluss auf die Nierenfunktion hat, wurden Patienten mit ausschließlich Vancomycin/Gentamicin als lokalen Antibiotika (Gruppe „Nur Vanco/Genta lokal“, 21 Fälle) mit Patienten, die zusätzlich andere lokale Antibiotika erhielten (Gruppe „plus weitere AB“, 79 Fälle), verglichen.
2. Gruppierung nach Menge des lokal applizierten Vancomycins: Zur Überprüfung der Frage, ob die Menge des lokalen Vancomycins einen Einfluss auf die Nierenfunktion hat, wurden Gruppen gebildet, bei denen das untere Quartil (Patienten mit 3 - 4 g lokalem Vancomycin, Gruppe „Vanco 3-4g“, 21 Fälle) mit den beiden mittleren Quarti-

len (Patienten mit 5 -7,5 g lokalem Vancomycin, Gruppe „Vanco 5-7,5g“, 53 Fälle) und dem oberen Quartil (Patienten mit 8 - 12,5 g lokalem Vancomycin, Gruppe „Vanco 8-12,5g“, 26 Fälle) verglichen wurde. Aufgrund von Überlappungen hinsichtlich der Menge des lokalen Vancomycins an den Quartilsgrenzen wurde definiert, dass die Grenzen jeweils so zu wählen sein, dass die geringste Abweichung von den eigentlichen Quartilsgrenzen entstünde, so dass obige Verteilung resultierte.

3. Gruppierung nach Art der systemischen Antibiotikatherapie: Zur Überprüfung der Frage, ob die systemische Antibiotikatherapie für eine etwaige Veränderung der Nierenfunktion verantwortlich ist, wurden Patienten mit Vancomycin und/oder Gentamicin als systemischer Antibiotikatherapie (Gruppe „Vanco/Genta systemisch“, 61 Fälle) mit Patienten, die ausschließlich andere systemischen Antibiotika erhielten (Gruppe „nur andere AB systemisch“, 39 Fälle), verglichen.

Hinsichtlich der demographischen Daten Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI und hinsichtlich der OP-Dauer als Maß für den Schwierigkeitsgrad der Operation gab es zwischen den verschiedenen Gruppen keine signifikanten Unterschiede.

Verglichen wurde zunächst für die Gesamtgruppe und die jeweils einzelnen Gruppen, ob es hinsichtlich der vier postoperativen Entnahmezeitpunkte Unterschiede im Vergleich zu den präoperativen Werten gab. Hierbei wurden die Differenzen zwischen prä- und postoperativen Werten gebildet und diese anschließend auf signifikante Unterschiede mittels gepaartem t-Test untersucht.

Danach wurden die verschiedenen Gruppen zu den fünf verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen. Hierzu wurden die Absolutwerte von Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate sowie die jeweiligen Differenzen zwischen den post- und präoperativen Werten miteinander auf signifikante Unterschiede überprüft. Die vergleichende Statistik erfolgte für die unter 1 und 3 genannten Gruppen mittels Aspin-Welch-Student-t-Test und für die unter 2 genannten Gruppen mittels Varianzanalyse (ANOVA).

2.10.2 Einteilung der Nierenfunktion nach der RIFLE-Klassifikation

Zur Überprüfung, ob es im postoperativen Verlauf zu einer Nierenschädigung im Sinne eines akuten Nierenversagens gekommen ist, wurden anhand der postoperativen Nierenfunktion die Patienten nach der RIFLE-Klassifikation eingeteilt [122]. Bei dieser Klassifikation wird anhand des Anstieges des Serumkreatinins bzw. des Abfalls der GFR

und/oder der stündlichen Urinproduktion die Einteilung in fünf Schweregrade vorgenommen (Tabelle 2).

Stadium	SCrea / GFR	UO
R	SCrea Anstieg Faktor > 1,5 GFR Abfall > 25%	< 0,5 ml/kg/h für mehr als 6 h
I	SCrea Anstieg Faktor > 2 GFR Abfall > 50%	< 0,5 ml/kg/h für mehr als 12 h
F	SCrea Anstieg Faktor > 3 oder SCrea \geq 4mg/dl GFR Abfall > 75%	< 0,3 ml/kg/h für mehr als 24 h oder Anurie für 12 h
L	F für mehr als 4 Wochen	
E	F für mehr als 3 Monate	

Tabelle 2: Die RIFLE-Klassifikation (SCrea = Serumkreatinin, GFR = glomeruläre Filtrationsrate, UO = Urine Output, R = Risk, I = Injury, F = Failure, L = Loss of function, E = End stage kidney disease)

Da das stündliche Urinvolumen allerdings nicht gemessen wurde, konnte nur die Veränderung von Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate für die Einteilung Verwendung finden. Zunächst wurde der Zeitpunkt des Auftretens in der Gesamtgruppe analysiert. Des weiteren wurde die Einteilung auch auf die in Kapitel 2.5.1 beschriebenen Gruppen übertragen. Ob es hinsichtlich der Gefahr des Auftretens einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion in den verschiedenen Gruppen signifikante Unterschiede gab, wurde mittels Fisher's exact Test analysiert, wobei die Wahrscheinlichkeiten $P(R \cup I \cup F)$, $P(I \cup F)$ und $P(F)$ gesondert untersucht wurden.

2.11 Statistische Auswertung

Zur Erfassung der Daten und zur Berechnung mathematischer und statistischer Zusammenhänge sowie zur Erstellung von Diagrammen wurden folgende Programme verwendet:

Microsoft® Office Access® 2003 SP3

Microsoft® Excel® 2008 für Mac

JMP® 8 for Macintosh

SAS® 9.2

In der deskriptiven Statistik erfolgte die Angabe der Werte in der Form „Mittelwert \pm 95%-Konfidenzintervall“.

Zur Auswahl des geeigneten Testes wurde in der vergleichenden Statistik zunächst zur Testung der Normalität einer Verteilung ein Shapiro-Wilks-W-Test durchgeführt, wobei bis zu einem Signifikanzniveau $> 0,10$ von einer Normalverteilung ausgegangen wurde. Danach erfolgte die Wahl des geeigneten Testverfahrens (Tabelle 3). Als Signifikanzniveau wurde für die vergleichenden Berechnungen ein Wert von 5% festgelegt.

Skala	Test
Intervallskala 2 verbundene Stichproben normalverteilt 2 verbundene Stichproben nicht normalverteilt 2 unverbundene Stichproben normalverteilt 2 unverbundene Stichproben nicht normalverteilt > 2 unverbundene Stichproben normalverteilt	gepaarter t-Test Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest Aspin-Welch-Student-t-Test Kruskal-Wallis-Test Varianzanalyse (ANOVA)
Ordinalskala 2 verbundene Stichproben 2 unverbundene Stichproben	Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest Kruskal-Wallis-Test
Nominalskala 2 unverbundene Stichproben	Fisher's exact Test

Tabelle 3: Auswahlkriterien für statistische Tests

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektives

3.1.1 Demographie

Im Zeitraum von Dezember 1999 bis Dezember 2001 wurden 99 Patienten aufgrund einer periprothetischen Hüftgelenksinfektion operiert, bei denen Vancomycin als lokales dem Knochenzement beigemischt Antibiotikum bei einer einzeitigen Wechseleroperation zur Verwendung kam. 98 Patienten hatte eine Infektion eines und 1 Patient eine Infektion beider Hüftgelenke, sodass insgesamt 100 Operationen, also Fälle, betrachtet wurden. Das Patientenkollektiv bestand aus 48 Frauen und 51 Männern. In 47 Fällen war die rechte und in 53 Fällen die linke Seite betroffen.

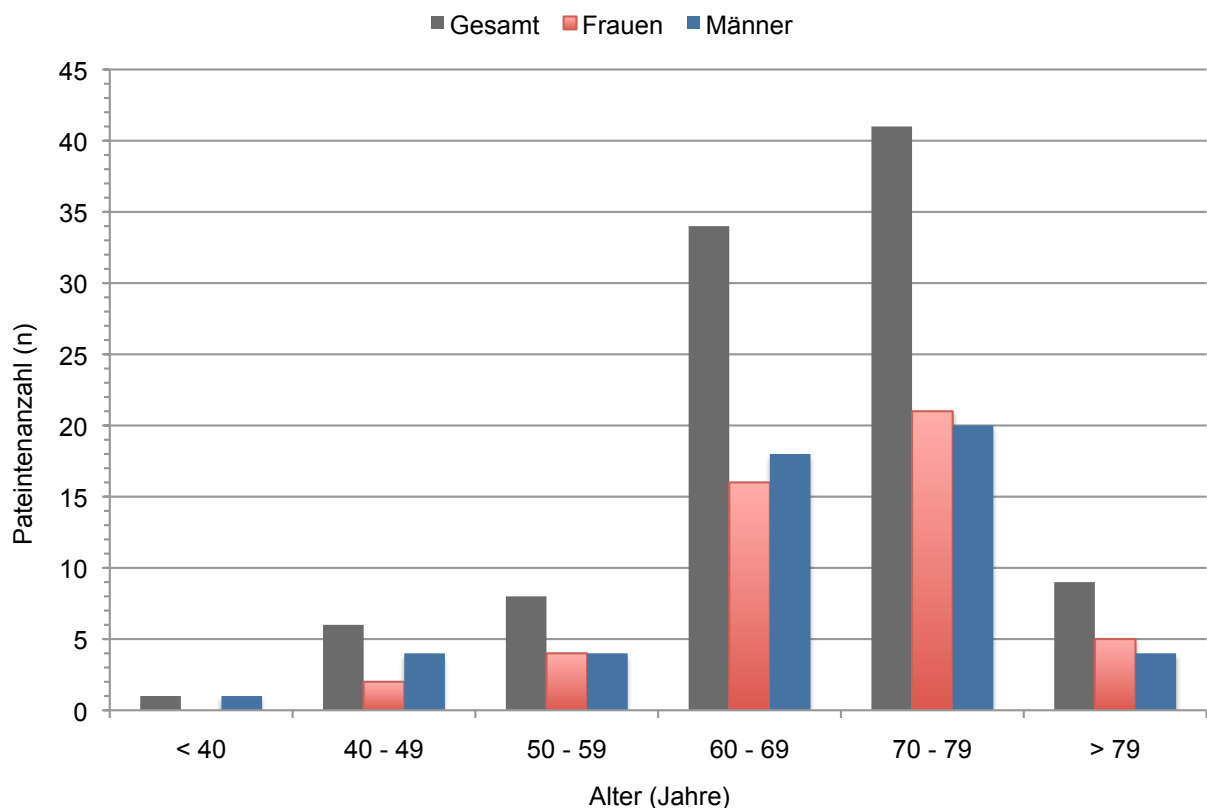


Abbildung 1: Altersverteilung zum OP-Zeitpunkt

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug $68,2 \pm 1,9$ Jahre (Median 70; Range 39 - 86 J.). Die Frauen hatten mit einem mittleren Alter von $68,9 \pm 2,6$ Jahren (Median 70; Range 41 - 85 J.) im Vergleich zu den Männern mit einem mittleren Alter von $67,5 \pm 2,9$ Jahren (Median 69; 39 - 86 J.) vergleichbare demographische Daten (Abb. 1).

Der durchschnittliche Body-Mass-Index der Patienten zum Operationszeitpunkt betrug $27,5 \pm 1,1$ kg/m² (Median 26,6; Range 18,9 - 54,8 kg/m²). Der durchschnittliche BMI der Frauen war mit $26,8 \pm 1,8$ kg/m² (Median 25,3; Range 18,9 - 54,8 kg/m²) etwas niedriger als der BMI der Männer mit $28,1 \pm 1,3$ kg/m² (Median 27,6; Range 21,0 - 40,5 kg/m², Abb. 2)

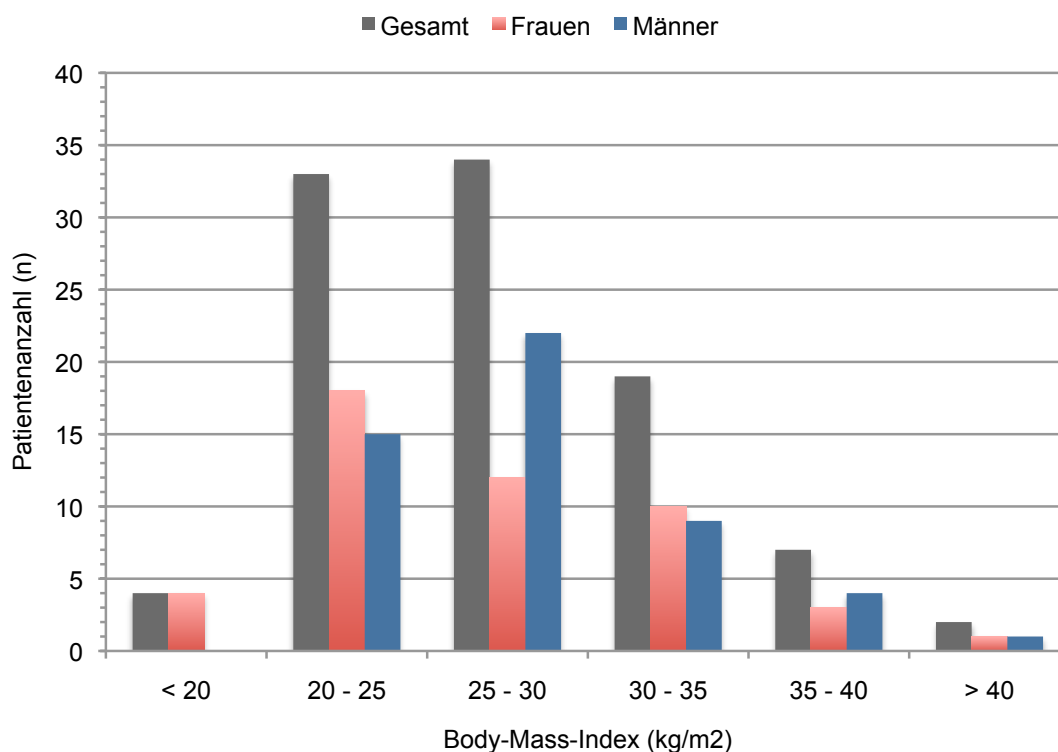


Abbildung 2: Verteilung des Body-Mass-Index zum OP-Zeitpunkt

3.1.2 Voroperationen

Die Primärimplantation lag im Durchschnitt $7,4 \pm 1,5$ Jahre (Median 3,0; Range 0,1 - 28,2 Jahre) zurück. Die mit Abstand häufigste Diagnose, die zur Prothesenimplantation geführt hatte, war die primäre Arthrose (66%), gefolgt von der posttraumatischen Arthrose (24%), der Dysplasiekoxarthrose (4%) und anderen sekundären Arthrosen (Abbildung 3).

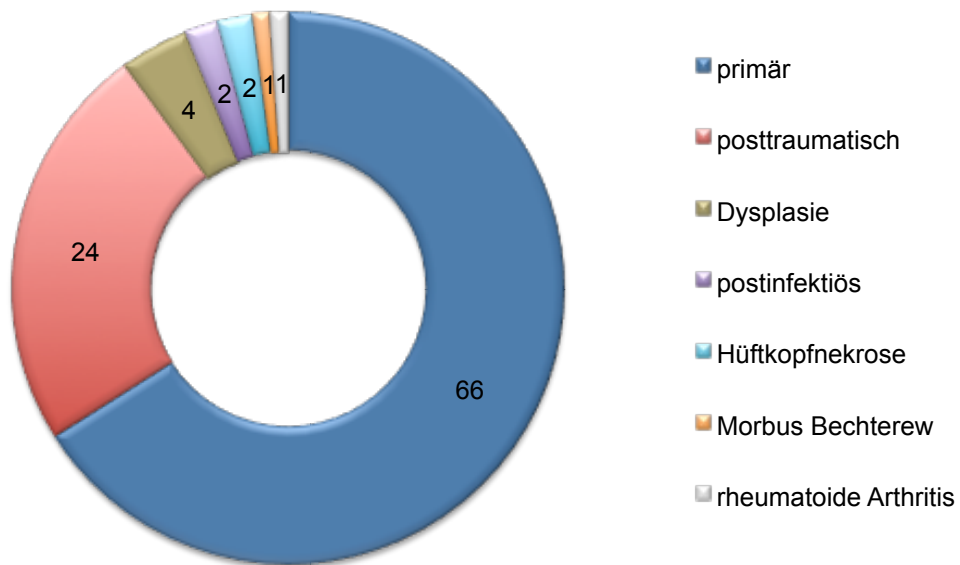


Abbildung 3: Arthroseformen bei Hüftprothesenprimärimplantation

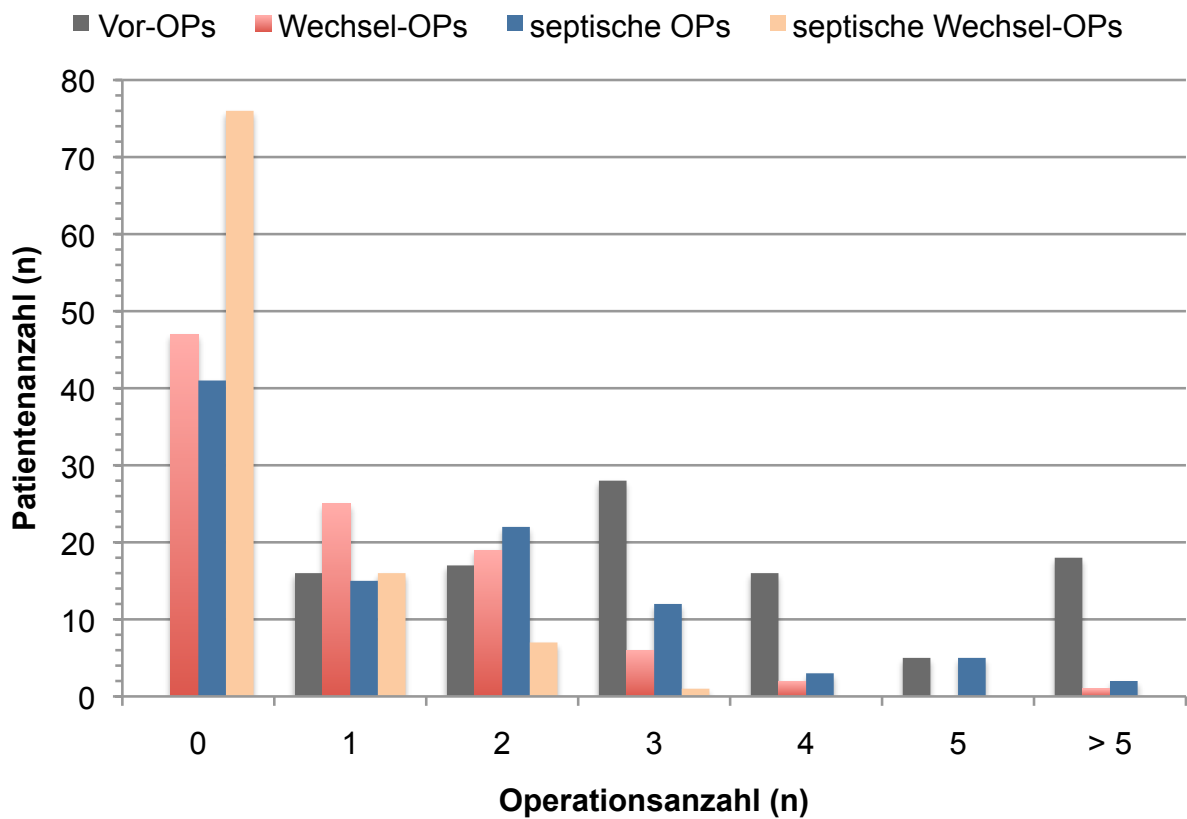


Abbildung 4: Anzahl der Operationen am betroffenen Hüftgelenk bezogen auf das Patientengut

Im Durchschnitt wurden bei jedem Patienten $3,7 \pm 0,5$ (Median 3, Range 1 - 17) Voroperationen am betroffenen Hüftgelenk durchgeführt. Der Anteil der Wechseloperationen war hierbei durchschnittlich $1,0 \pm 0,2$ (Median 1, Range 0 - 6) Operationen.

Betrachtet man nur die Voroperationen, die aufgrund einer periprothetischen Infektion durchgeführt wurden, so ergeben sich durchschnittlich $1,6 \pm 0,4$ (Median 1, Range 0 - 14) OPs, der Anteil der Wechseloperationen im Infektfall ist hierbei im Mittel $0,3 \pm 0,1$ (Median 0, Range 0 - 3) Eingriffe (Abbildung 4)

3.1.3 Nebendiagnosen

In 36 Fällen war zum Operationszeitpunkt die andere Hüfte und in 4 Fällen ein Knie mit einer Endoprothese versorgt. 2 Patienten davon hatten sowohl eine Knieprothese als auch eine Hüftprothese der Gegenseite. 1 Patient litt präoperativ unter einer terminalen Niereninsuffizienz, in 3 Fällen lag eine präterminale Niereninsuffizienz vor. In einem Fall

Typ	Defektart	Anzahl
1	azetabulärer Rand erhalten, keine ausgedehnten Osteolysen, Implantat nicht wesentlich gewandert, Knochenlager 50% genuiner Knochen	51
2	ovaläre verbreiterte azetabuläre Öffnung, anteriore und posteriore Säule intakt, Wanderung des Implantates weniger als 2cm, Osteolysen in Ischium und Bereich der Tränenfigur minimal, weniger als 50% genuiner Knochen für Verankerung	40
A	kraniomediale Wanderung des Implantates	18
B	kraniolaterale Wanderung des Implantates	11
C	rein mediale Wanderung des Implantates	11
3	Implantatwanderung mehr als 2 cm, große Osteolysen ischial und medial, Tragfähigkeit des azetabulären Randes, der Pfannenwände und vorderer und hinterer Säule ungenügend	9
A	Köhler-Linie intakt (30-60% des Implantates von tragendem Knochen bedeckt)	8
B	Köhler-Linie nicht mehr intakt (>60% des Implantates nicht bedeckt)	1

Tabelle 4: Klassifikation azetabulärer Defekte nach Paprosky

war einer Patientin aufgrund eines Nierenzellkarzinoms die rechte Niere entfernt worden.

3.1.4 Radiologische Daten/Defektklassifikation

In 51 Fällen handelte es sich zum Operationszeitpunkt um eine vollzementierte Hüfttotalendoprothese, in 12 Fällen um eine Hybrid-TEP mit zementiertem Schaft und zementfreier Pfanne, in 3 Fälle um eine Duokopfprothese mit zementiertem Schaft und in 33 Fällen um eine zementfreie Prothese.

In 46 Fällen waren hierbei keine, in 15 Fällen nur femorale, in weiteren 12 Fällen nur azetabuläre und in 26 Fällen sowohl femorale als auch azetabuläre Lockerungszeichen sichtbar. In Tabelle 4 und 5 sind die azetabulären und in Tabelle 6 und 7 die femoralen Defekte nach den jeweiligen Klassifikationen aufgeschlüsselt dargestellt.

Typ	Defektart	Anzahl
I	Allgemeine konzentrische Aufweitung des Azetabulums	55
II	„Dysplasietyt“: kraniolaterale Migration der Pfanne, lateraler Erker und ventrale und dorsale Zirkumferenz geschädigt, Pfannenboden intakt	10
III	„Kranialtyp“: kraniale Migration der Pfanne, Erker verkleinert aber in Teilen erhalten, Pfannenboden kann sich etwas nach medial vorwölben	10
IV	„Protrusionstyp“: kraniomediale Wanderung mit Protrusion, Erker meist erhalten	25
A	geschlossenen Protrusion: Knochenlamelle zum kleinen Becken erhalten	20
B	offene Protrusion: Knochenlamelle zum kleinen Becken nicht mehr erhalten	5

Tabelle 5: Klassifikation azetabulärer Defekte nach Nieder

Typ	Defekt	Anzahl
1	minimaler metaphysärer und diaphysärer Knochenverlust	41
2	ausgedehnte metaphysäre Defekte	28
A	Kalkardefekt bis knapp unterhalb der intertrochantären Region	18
B	anterolateraler metaphysärer Knochendefekt bis subtrochantär	7
C	fehlender Kalkar mit posteromedialen metaphysärem Knochenverlust	3
3	ausgedehnter metaphysärer und diaphysärer Knochenverlust	31
A	wie 2A plus diaphysärem Knochenverlust	14
B	wie 2B plus diaphysärem Knochenverlust	6
C	wie 2C plus diaphysärem Knochenverlust	11

Tabelle 6: Klassifikation femoraler Defekte nach Pak und Paprosky

Grad	Defektart	Anzahl
1	geringer Knochensubstanzverlust: feine Lysezonen prox. Femur	41
2	mäßiger Knochensubstanzverlust: zirkuläre Resorptionszone, Knochenrohr sichtbar aufgeweitet, Kortikalis verdünnt	31
3	ausgeprägter Knochensubstanzverlust: zunehmend größeres Knochenrohr und Kortikalisverdünnung	18
4	hochgradiger bis totaler Knochensubstanzverlust des proximalen und mittleren Femurdrittels sowie meist auch des distalen Drittels, schwere Kortikalisverdünnung und Perforationen	10

Tabelle 7: Klassifikation femoraler Defekte nach Engelbrecht und Siegel

3.2 Mikrobiologie

3.2.1 Präoperative Mikrobiologie

In 92 der 100 Fälle gelang ein Keimnachweis durch ein Punktat der ENDO-Klinik. Zur Diagnosestellung in diesen 92 Fällen lagen zusätzlich die in Tabelle 8 dargestellten mikrobiologischen Befunde vor.

Proben mit Keimnachweis	n
ausschließlich Punktat der ENDO-Klinik	52
Punktat + Fistelabradat der ENDO-Klinik	15
Punktat + Fistelabradat der ENDO-Klinik + externes Punktat	6
Punktat + Fistelabradat der ENDO-Klinik + externes Fistelabradat	2
Punktat der ENDO-Klinik + externes Punktat	15
Punktat der ENDO-Klinik + externes Fistelabradat	2
Gesamt	92

Tabelle 8: Präoperative mikrobiologische Befunde bei Keimnachweis aus Punktat der ENDO-Klinik

In 8 Fällen gelang kein eigener Keimnachweis aus dem Hüftpunktat, so dass zur Diagnosestellung die in Tabelle 9 genannten mikrobiologischen Befunde zur Verfügung standen.

In 61 Fällen handelte es sich präoperativ um eine Mono- und in 39 Fällen um eine Mischinfektion.

Insgesamt waren Staphylokokken (63 Fälle), gefolgt von Enterokokken (22 Fälle) und Corynebakterien (11 Fälle) die im Punktat am häufigsten nachgewiesenen Keime. Das genaue Keimspektrum lässt sich Tabelle 10 entnehmen.

Proben mit Keimnachweis	n
Ausschließlich Fistelabradat der ENDO-Klinik	4
Fistelabradat der ENDO-Klinik + externes Punktat	2
ausschließlich externe Mikrobiologie	2
GESAMT	8

Tabelle 9: Präoperative mikrobiologische Befunde ohne Keimnachweis aus Punktat der ENDO-Klinik

Pathogen	Punktat ENDO-Klinik	Fistelabradat ENDO-Klinik	Punktat Extern	Fistelabradat Extern
Staphylokokken	63	20	21	5
S. epidermidis	48	7	5	2
S. aureus (MSSA)	8	12	10	1
S. aureus (MRSA)	3	1	-	-
andere	4	-	6	2
Streptokokken	2	2	3	1
Enterokokken	22	7	8	2
Peptostreptokokken	3	2	-	-
Corynebakterien	11	3	2	-
Propionibakterien	3	1	-	-
Veillonellen	1	-	-	-
Pseudomonaden	-	1	-	1
Enterobakterien	2	3	1	-
GESAMT	107	39	35	9

Tabelle 10: Präoperatives Keimspektrum

3.2.2 Intraoperative Mikrobiologie

Durchschnittlich wurden $4,2 \pm 0,3$ Exzidate (Median 4, Range 2 - 8) eingeschickt. Bei den Patienten, bei denen intraoperativ ein Keimnachweis gelang, gelang dieser in $3,1 \pm 0,3$ Exzidaten (Median 3, Range 1-8).

In 89 Fällen wurde intraoperativ ein Keimnachweis geführt. 11 Mal blieben alle Kulturen steril. Der Gruppe „Monoinfektion“ konnten 76 Fälle zugeordnet werden. 13 Mal wurde die Klassifikation „Mischinfektion“ getroffen, wobei davon in 9 Fällen zwei verschiedene, in 3 Fällen drei verschiedene und in 1 Fall fünf verschiedene Pathogene nachgewiesen wurden. Das Keimspektrum ist in Tabelle 11 dargestellt

Pathogen	Intraoperative Exzidate
Staphylokokken	67
S. epidermidis	48
S. aureus (MSSA)	13
S. aureus (MRSA)	2
andere	4
Streptokokken	2
Enterokokken	20
Peptostreptokokken	4
Corynebakterien	4
Propionibakterien	5
Veillonellen	1
Enterobakterien	3
Clostridium perfringens	1
Candida	1
GESAMT	108

Tabelle 11: intraoperatives Keimspektrum

3.2.3 Postoperative Mikrobiologie

Im Durchschnitt wurden $0,9 \pm 0,3$ (Median 0, Range 0 - 8) Punktionen pro Fall durchgeführt. Insgesamt wurden 40 Fälle punktiert, und bei 60 war keine Punktion notwendig. Bei den punktierten Fällen wurden durchschnittlich $2,1 \pm 0,5$ (Median 2; Range 1 - 8) Punktionen durchgeführt. In 6 Fällen (15 %) gelang hierbei ein Keimnachweis. Gefunden wurden 3 Mal Staphylococcus epidermidis und jeweils 1 Mal Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa und Candida albicans.

3.3 Operation

3.3.1 Operationsdaten

In 18 Fällen erfolgte die Narkose mittels Spinalanästhesie, in 31 Fällen wurde eine Kombination aus Periduralanästhesie und Intubationsnarkose und in 51 Fällen ausschließlich eine Intubationsnarkose durchgeführt. Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 181 ± 9 Minuten (Median 178, Range 86 - 309).

An operationstechnischen Besonderheiten ist zu erwähnen, dass zur Entfernung der Schaftprothese in 13 Fällen die Fensterung des Femurs notwendig war, in 6 Fällen begleitend Infektosifikationen entfernt werden mussten und in 1 Fall aufgrund massiver Beinverkürzung zur Reimplantation die Psoassehne durchtrennt wurde.

3.3.2 Intraoperative Komplikationen

Es gab ein für Wechseloperationen typisches Komplikationsspektrum. In 5 Fällen kam es zu einer Frakturierung des Trochanter majors. In diesen Fällen wurde jeweils versucht, den Trochanter zu refixieren. In zwei Fällen kam es zu einer distalen Femurperforation, die erst postoperativ durch den dadurch bedingten Palacosaustritt auffiel. Das Palacom wurde jeweils belassen. Jeweils 1 Mal kam es zu irreversiblen Läsionen des N. ischiadicus und N. femoralis. 1 Mal musste aufgrund einer nicht zu beherrschenden Luxationsneigung intraoperativ die frisch zementierte Pfanne gewechselt werden. Aufgrund einer Läsion der A. femoralis profunda wurde diese intraoperativ mit einem Patch versorgt, später kam es allerdings zu einer Gangrän des Fußes und Unterschenkels, so dass eine Oberschenkelamputation notwendig wurde. Aus der Summe dieser Komplikationen ergibt sich eine intraoperative Komplikationsrate von 11%.

3.3.3 Implantate

In 99 Fällen kamen reguläre Polyethylenpfannen zur Anwendung, wobei davon in 5 Fällen die zusätzliche Verwendung von Pfahlschrauben zur besseren Fixierung der Pfanne am Knochen notwendig war. In 1 Fall war die azetabuläre knöcherne Situation so schlecht, dass nur noch eine „Sattelprothese ENDO-Modell®“ implantiert werden konnte [123]. Zur besseren Luxationssicherheit war in 5 Fällen das Aufschrauben eines Antiluxationsringes notwendig.

Schaftseitig wurde in 68 Fällen eine Standardprothese und in 32 Fällen eine Langschaftprothese implantiert.

3.4 Medikamentöse Therapie

3.4.1 lokale Antibiotikatherapie

In 23 Fällen wurden ausschließlich Vancomycin und Gentamicin dem Refobacin-Palacos® R zugefügt. In 73 Fällen kam zusätzlich die Verwendung eines dritten Antibiotikums zur Anwendung und in den übrigen 4 Fällen wurde ein weiteres viertes Antibiotikum verwendet (Tabelle 12).

Antibiotika / 40 g Refobacin-Palacos® R	n
Vancomycin + Gentamicin	23
Vancomycin + Gentamicin + 3. Antibiotikum	73
+ Ofloxacin	35
+ Ampicillin	25
+ Clindamycin	11
+ Amikacin	1
+ Cefuroxim	1
Vancomycin + Gentamicin + 3. und 4. Antibiotikum	4
+ Clindamycin + Ofloxacin	2
+ Ampicillin + Ofloxacin	1
+ Ampicillin + Clindamycin	1
GESAMT	100

Tabelle 12: Kombinationen der lokalen Antibiotikatherapie

Durchschnittlich wurden pro Fall $3,5 \pm 0,1$ g Antibiotika (Median 3,5; Range 2,5 - 4) dem Refobacin-Palacos® R beigefügt, so dass insgesamt $4,0 \pm 0,1$ g Antibiotika (Median 4, Range 3 - 4,5) pro 40g PMMA enthalten waren.

Die Dosierung der einzelnen Antibiotika pro 40g PMMA war sehr unterschiedlich. Gentamicin wurde immer in der Dosis von 0,5g pro 40g Refobacin-Palacos (also gesamt 1g Gentamicin pro 40g PMMA) zugefügt. Die Dosis des zugefügten Vancomycins betrug im Mittel $2,1 \pm 0,1$ g (Median 2, Range 1 -3) pro 40g Refobacin-Palacos. In den Fällen, wo zusätzliche Antibiotika verwendet wurden, erfolgte dieses in einer Dosierung von $1,1 \pm 0,1$ g (Median 1, Range 1 - 2) pro 40g Palacos.

Insgesamt wurden im Durchschnitt $120,8 \pm 5,8$ g (Median 120, Range 60 - 200) Refobacin-Palacos® R pro Fall verwendet. In der Gruppe mit ausschließlich Vancomycin + Gentamicin betrug dieser Wert $127,0 \pm 14,9$ g (Median 120, Range 60 - 200) und in der Gruppe mit weiteren Antibiotika $119,0 \pm 6,1$ g (Median 120, Range 60 - 200).

Über das Produkt aus Zementmenge und Antibiotikadosis / 40g PMMA lässt sich die Gesamtmenge der Antibiotika ermitteln, die als lokale Antibiotikatherapie in die Patienten eingebracht wurden: Insgesamt wurden durchschnittlich $11,8 \pm 0,6$ g (Median 12, Range 4,5 - 20) Antibiotika verwendet. Davon waren im Mittel $6,4 \pm 0,4$ g (Median 6, Range 3 - 13,5) Vancomycin, $3,0 \pm 0,1$ g (Median 3, Range 1,5 - 5) Gentamicin und $2,5 \pm 0,3$ g (Median 3, Range 0 - 6) andere Antibiotika. Betrachtet man dabei nur die Gruppe, die ausschließlich Vancomycin und Gentamicin erhalten hat, so wurden durchschnittlich $11,6 \pm 1,4$ g (Median 12; Range 4,5 - 18) Antibiotika, $8,4 \pm 1,1$ g (Median 9; Range 3 - 13,5) Vancomycin und $3,2 \pm 0,4$ g (Median 3; Range 1,5 -5) Gentamicin als lokale Antibiotikatherapie verabreicht. In der Gruppe, die zusätzliche Antibiotika lokal erhielt, ergaben sich durchschnittliche Werte von $11,9 \pm 0,6$ g (Median 12; Range 6 - 20) für die Gesamtantibiotikamenge, $5,8 \pm 0,3$ g (Median 6; Range 3 -10) für die Vancomycinmenge, $3,0 \pm 0,2$ g (Median 1,5; Range 3 - 5) für die Gentamicinmenge und $3,2 \pm 0,2$ g (Median 3; Range 1,5 - 6) für die Menge der übrigen lokalen Antibiotika (Abbildung 5).

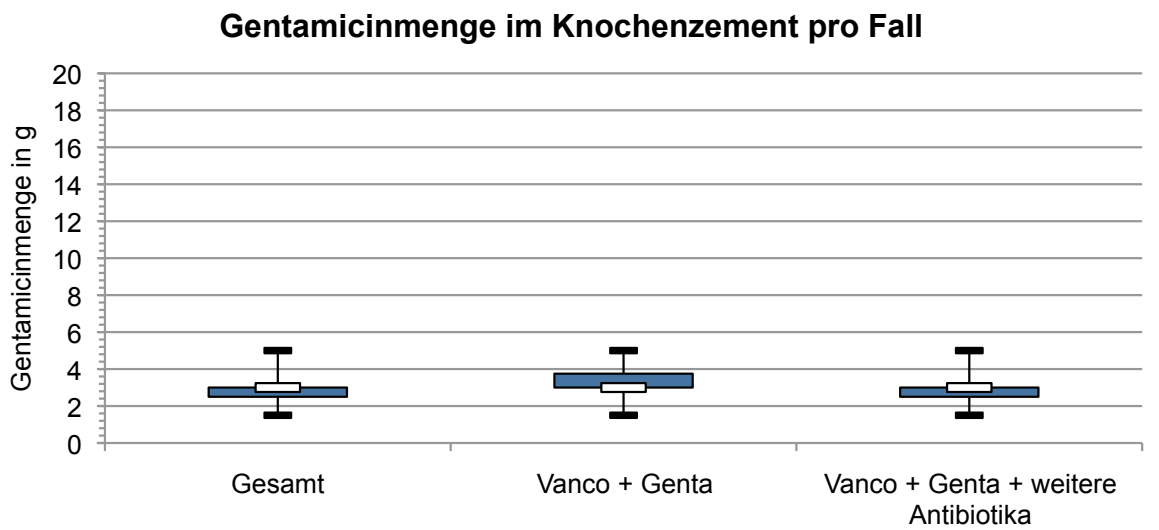
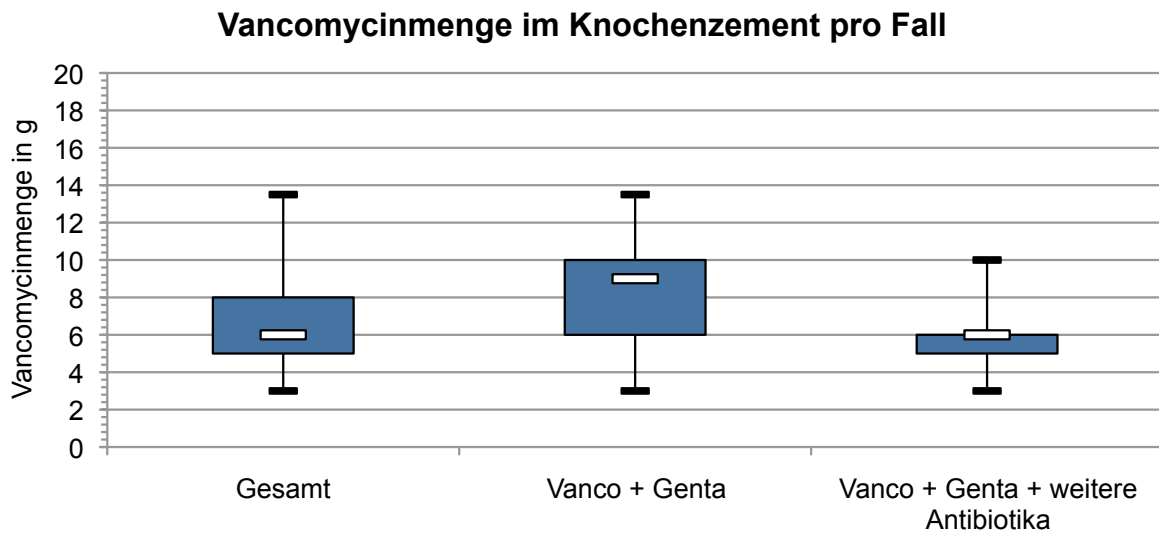
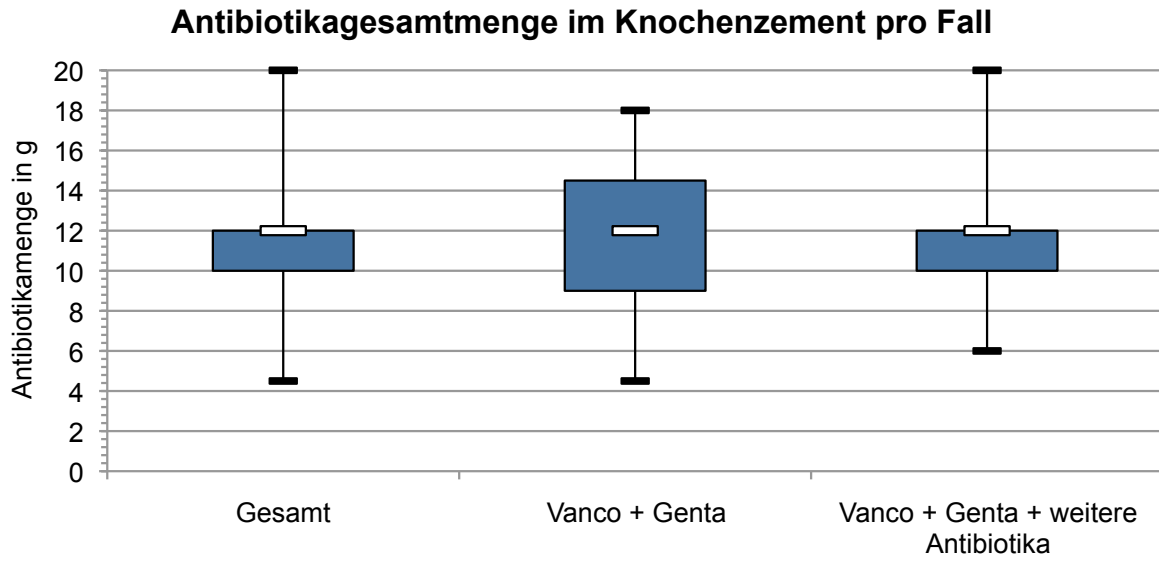


Abbildung 5: Mengen der lokalen Antibiotikatherapie in den beiden Gruppen

3.4.2 systemische Antibiotikatherapie

Aufgrund einer drohenden Sepsis musste präoperativ in 9 Fällen eine systemische Antibiotikatherapie begonnen werden. In 91 Fällen wurde erst intraoperativ die erste Antibiotikagabe verabreicht. In 1 Fall wurde die präoperativ begonnene Antibiotikatherapie intraoperativ auf eine andere Antibiotikakombination umgestellt, 8 Mal wurde die präoperativ begonnene Antibiotikatherapie auch nach Operation unverändert weitergeführt. Die systemische Antibiotikatherapie bestand am Tag nach der Operation in 14 Fällen aus einer Mono-, in 75 Fällen aus einer Doppel- und in 11 Fällen aus einer Tripleantibiotikatherapie.

systemische Antibiotikatherapie	N
Monotherapie	14
Vancomycin	5
Teicoplanin	2
Penicillin	2
Levofloxacin	2
Flucloxacillin	1
Cefuroxim	1
Ampicillin/Sulbactam	1
Doppeltherapie	75
Vancomycin + Rifampicin	24
Teicoplanin + Rifampicin	3
Levofloxacin + Rifampicin	25
Imipenem + Rifampicin	1
Gentamicin + Unacid	16
Gentamicin + Imipenem	5
Gentamicin + Amoxicillin	1
Tripletherapie	11
mit Vancomycin oder Gentamicin	10
ohne Vancomycin oder Gentamicin	1
GESAMT	100

Tabelle 13: systemische Antibiotikatherapie nach einzeitiger Wechsel-OP

Dabei gab es die in Tabelle 13 gezeigten Antibiotikakombinationen, bei der besonderer Augenmerk auf der für diese Studie besonders relevanten nephrotoxischen Medikamente Gentamicin und Vancomycin liegt.

Die intraoperativ begonnenen Antibiotika wurden postoperativ für durchschnittlich $12,3 \pm 0,8$ (Median 11, Range 1 - 63) Tage appliziert. Das Vancomycin wurde hierbei im Mittel $13,4 \pm 3,0$ (Median 11, Range 1 - 63) Tage, das Gentamicin für $12,4 \pm 1,1$ (Median 11, Range 11 - 23) Tage und die anderen Antibiotika für $12,1 \pm 0,8$ (Median 11, Range 1 - 30) Tage gegeben.

In 61 Fällen wurden Vancomycin und/oder Gentamicin auch systemisch verabreicht und in 39 Fällen keine nephrotoxischen systemischen Antibiotika gegeben.

3.4.3 andere nephrotoxische Medikamente

In 77 Fällen wurden NSAR (68 x Indometacin, 7 x Diclofenac, 2 x Indometacin) für einen durchschnittlichen Zeitraum von $12,4 \pm 1,6$ (Median 13, Range 1 - 28) Tagen postoperativ eingenommen.

Andere Medikamente, die auf vaskulärer (u.a. Ciclosporin A, Mitomycin, Amphotericin B), tubulo-toxischer (u.a. Ciclosporin A, Amphotericin B, Cisplatin, Foscarnet, Lithium, jodhaltige Röntgenkontrastmittel), tubulo-obstruktiver (u.a. Methotrexat, Aciclovir) oder immunologisch-interstitieller Ebene (u.a. Aciclovir, Allopurinol, Interferon) die Nieren hätten schädigen können, wurden nicht gefunden.

3.5 Follow-Up

3.5.1 Fragebogen

In 72 Fällen konnten komplette Datensätze erhoben werden. 24 Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorben. In 4 Fällen standen auch nach ausführlicher Recherche keinerlei Informationen über den poststationären Verlauf zur Verfügung. Die Follow-Up-Zeit betrug im Mittel $7,5 \pm 0,2$ Jahre (Median 7,3; Range 5,8 - 10,2).

3.5.2 Verstorbene Patienten

24 Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung verstorben. 3 davon starben im frühpostoperativen stationären Verlauf. Ein Patient verstarb an einer fulminanten

Lungenembolie, einer aufgrund eines Hinterwandinfarktes und einer an den Folgen einer nosokomialen Pneumonie mit anderem Keimnachweis als in der operierten Hüfte. 21 Patienten verstarben im poststationären Verlauf.

Mithilfe der Internetseite www.DeathRiskRankings.org wurde errechnet, dass die Todesrate des hier untersuchten Kollektivs im 7,5 Jahresverlauf in etwa der Todesrate der europäischen Normalpopulation entspricht.

3.5.3 Postoperative Komplikationen

Im postoperativen stationären Aufenthalt kam es zu den in Tabelle 14 genannten allgemeinen Komplikationen. In dieser sind auch das therapeutische Vorgehen und Todesfälle dargestellt.

Art der Komplikation	n	Therapie	n	Tod
Bridenileus	1	Dünndarmteilresektion	1	
Clostridium difficile Toxin Colitis	1	orale Antibiotikatherapie	1	
Dekompensation der Leber	3	Absetzen der Medikamente	3	
Drug-fever	1	Absetzen der Antibiotika	1	
fulminante Lungenembolie	1	keine	1	1
Myocardinfarkt	2	PTCA	2	1
Pneumonie	1	Antibiotikatherapie	1	1
TVT	2	konservativ	2	

Tabelle 14: allgemeine postoperative Komplikationen

Zusätzlich gab es noch die in Tabelle 15 dargestellten hüftspezifischen Komplikationen, wobei hierbei aber nicht nur der stationäre Verlauf sondern der gesamte Zeitraum des Follow-Up erfasst ist.

Art der Komplikation	n	Therapie	n
Prothesenlockerung	7	aseptische Wechseloperation	7
Luxationen	21	nur geschlossene Reposition Operation	12 9
Wundheilungsstörung	13	konservativ Wundrevision	8 5
periprothetische Infektion	12	Operation unklarer Verlauf	11 1

Tabelle 15: Hüftspezifische postoperative Komplikationen

3.6 OP-Erfolg

3.6.1 Endpunkt „periprothetische Infektion“

12 Patienten erlitten im postoperativen Verlauf eine erneute periprothetische Infektion und wurden somit als Misserfolg gewertet. Die übrigen 88 Fälle konnten für die unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume (Abbildung 5) als Erfolg gewertet werden.

Die erneute periprothetische Infektion trat in den 12 Fällen durchschnittlich $0,8 \pm 0,9$ Jahre postoperativ auf (Median: 0,1; Range: 0,0 - 5,4). 9 dieser Rezidive traten hierbei im ersten Jahr und davon 8 in den ersten vier Monaten auf.

Die Misserfolge wurden operativ in 4 Fällen mit einer alleinigen Gelenkrevision ohne Austausch von Prothesenteilen therapiert. In 5 Fällen wurde eine erneute einzeitige und in 1 Fall ein zweizeitige septische Wechseloperation durchgeführt. In einem Fall war die permanente Explantation der Hüftprothese notwendig. In dem letzten Fall konnten keine Daten hinsichtlich der Therapie der Komplikation erhoben werden. Hinsichtlich der Langzeituntersuchung mithilfe von Fragebogen und Telefonprotokoll ist zu bemerken, dass 6 Patienten zu diesem Zeitpunkt verstorben waren (2 davon waren früh postoperativ nach der erneuten Revision aufgrund nicht infektiöser Komplikationen verstorben), und dass über 2 weitere Patienten hinsichtlich des Langzeitverlaufes keine Daten erhoben werden konnten. Damit standen nur 4 Misserfolge für Nachuntersuchungen zur Verfügung.

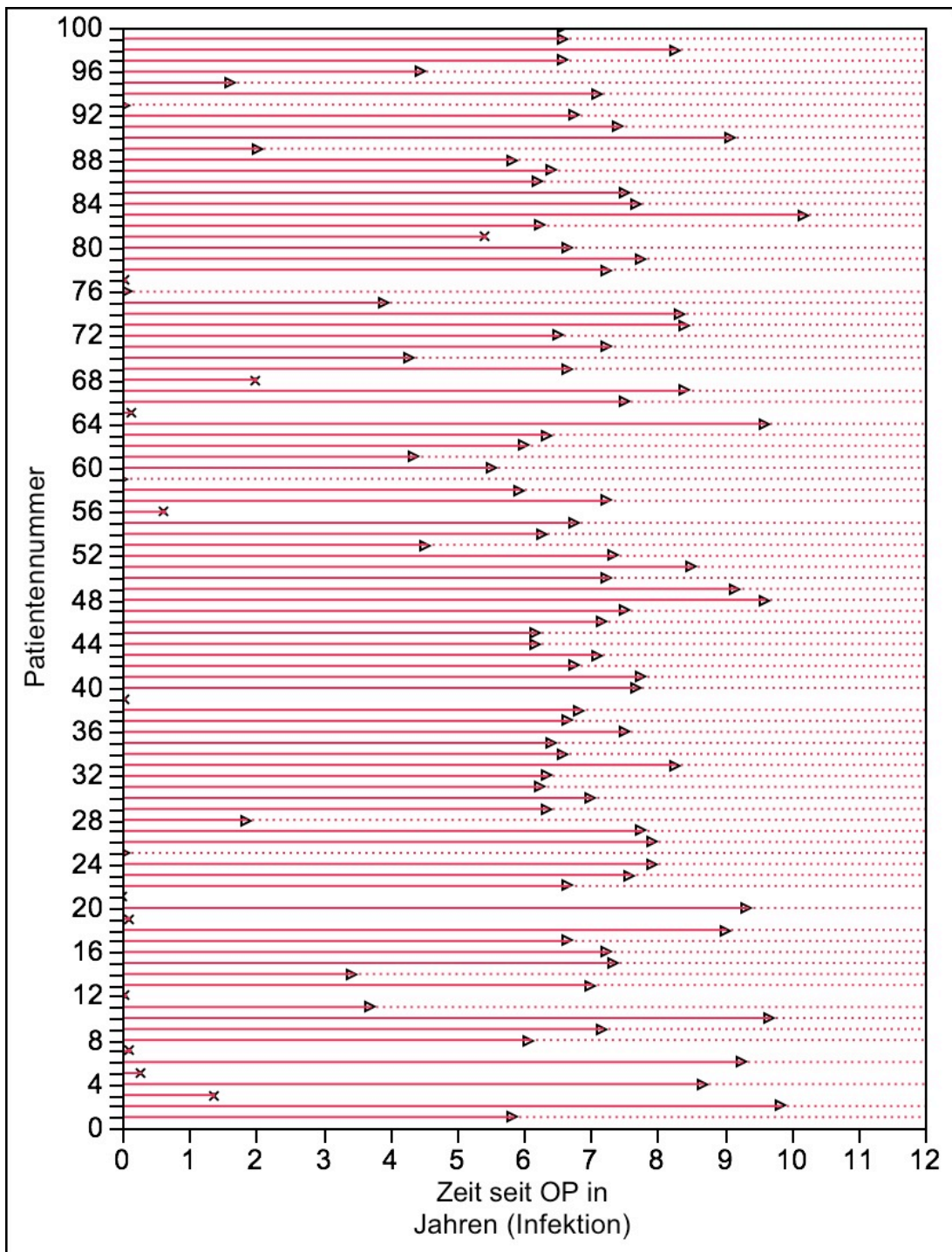


Abbildung 5: Ereignisdiagramm für den Endpunkt periprothetische Infektion
 x = Zeitpunkt erneute periprothetische Infektion
 → = Zeitpunkt der Indizierung

Zur genaueren Quantifizierung des OP-Erfolges wurde die postoperativen Verläufe mit Hilfe der Methode nach Kaplan-Meier geschätzt (Abbildung 6).

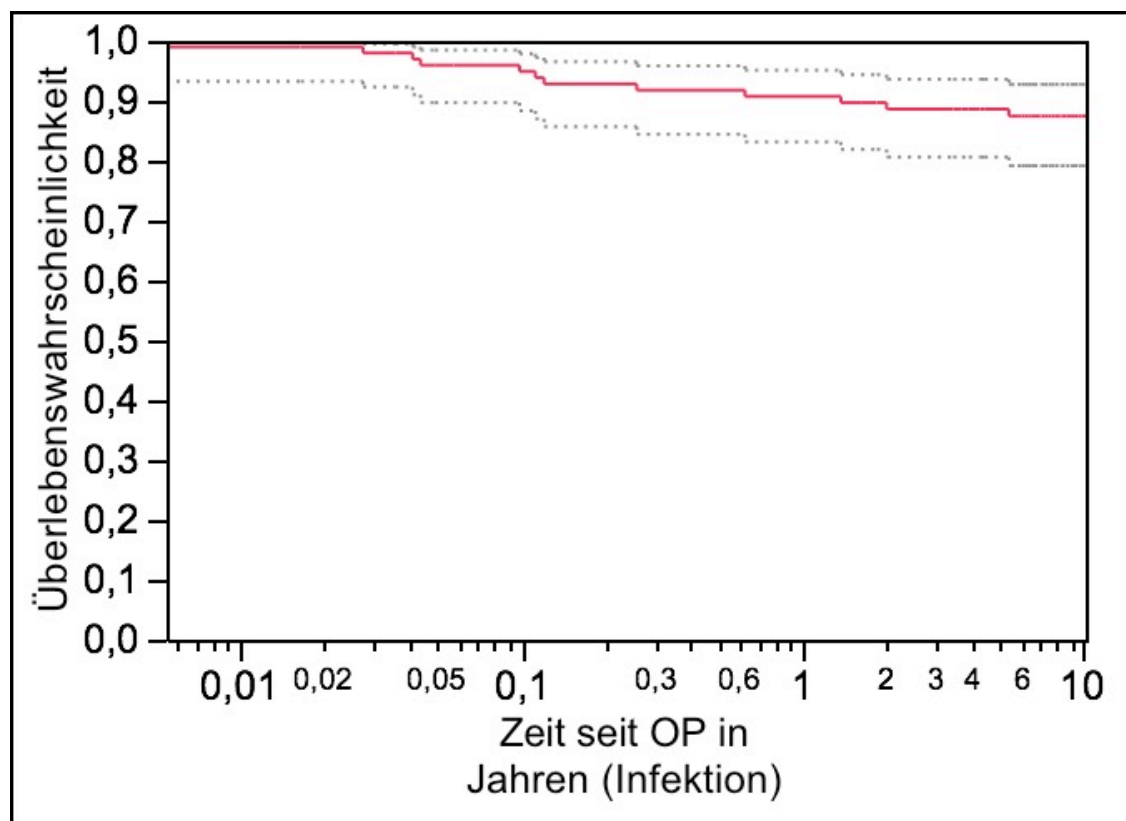
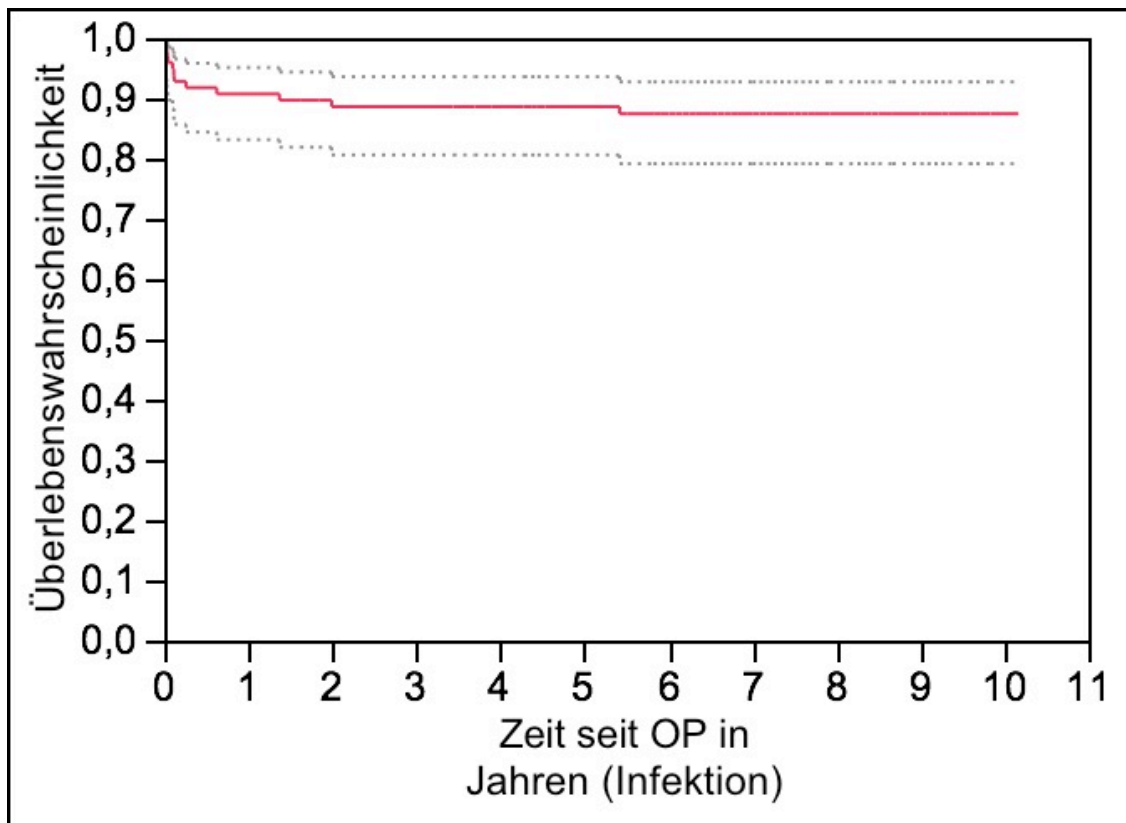


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve mit Endpunkt periprothetische Infektion
oben lineare, unten logarithmische Darstellung
Konfidenzintervalle gestrichelt

Daraus ergeben sich die in Tabelle 16 dargestellten OP-Ergebnisse.

Zeitpunkt (Jahre postoperativ)	Überlebens- wahrscheinlichk.	Ausfalls-wahr- scheinlichk.	Standard-fehler (Überleben)
0,25	92,8	7,2	2,6
0,5	91,8	8,2	2,8
1	90,7	9,3	2,9
2	88,6	11,4	3,2
5	88,6	11,4	3,2
7,5	87,4	12,6	3,4
9	87,4	12,6	3,4

Tabelle 16: OP-Erfolg mit Endpunkt periprothetische Infektion bezogen auf den postoperativen Zeitpunkt

3.6.2 Endpunkt „periprothetische Infektion“ oder „aseptischer Wechsel“

Im postoperativen Verlauf mussten sich 7 Patienten aufgrund einer aseptischen Lockerung oder Implantatversagen einer Wechseloperation unterziehen. In 4 Fällen war hierbei ausschließlich die Pfanne, in 2 Fällen ausschließlich der Schaft und in einem Fall Pfanne und Schaft betroffen. Die Operation fand durchschnittlich $3,8 \pm 1,5$ Jahre (Median: 3,8, Range: 0,5 - 6,0) nach der septischen Wechseloperation statt.

Wird der Endpunkt „Revision wegen Prothesenlockerung“ zur Bewertung auch des Sekundärzieles („langfristige stabile Verankerung“) mit in die Ergebnisbewertung eingerechnet, so ergeben sich anhand der in Abbildung 7 dargestellten Ereignisse die in Abbildung 8 gezeigte Kaplan-Meier Kurve.

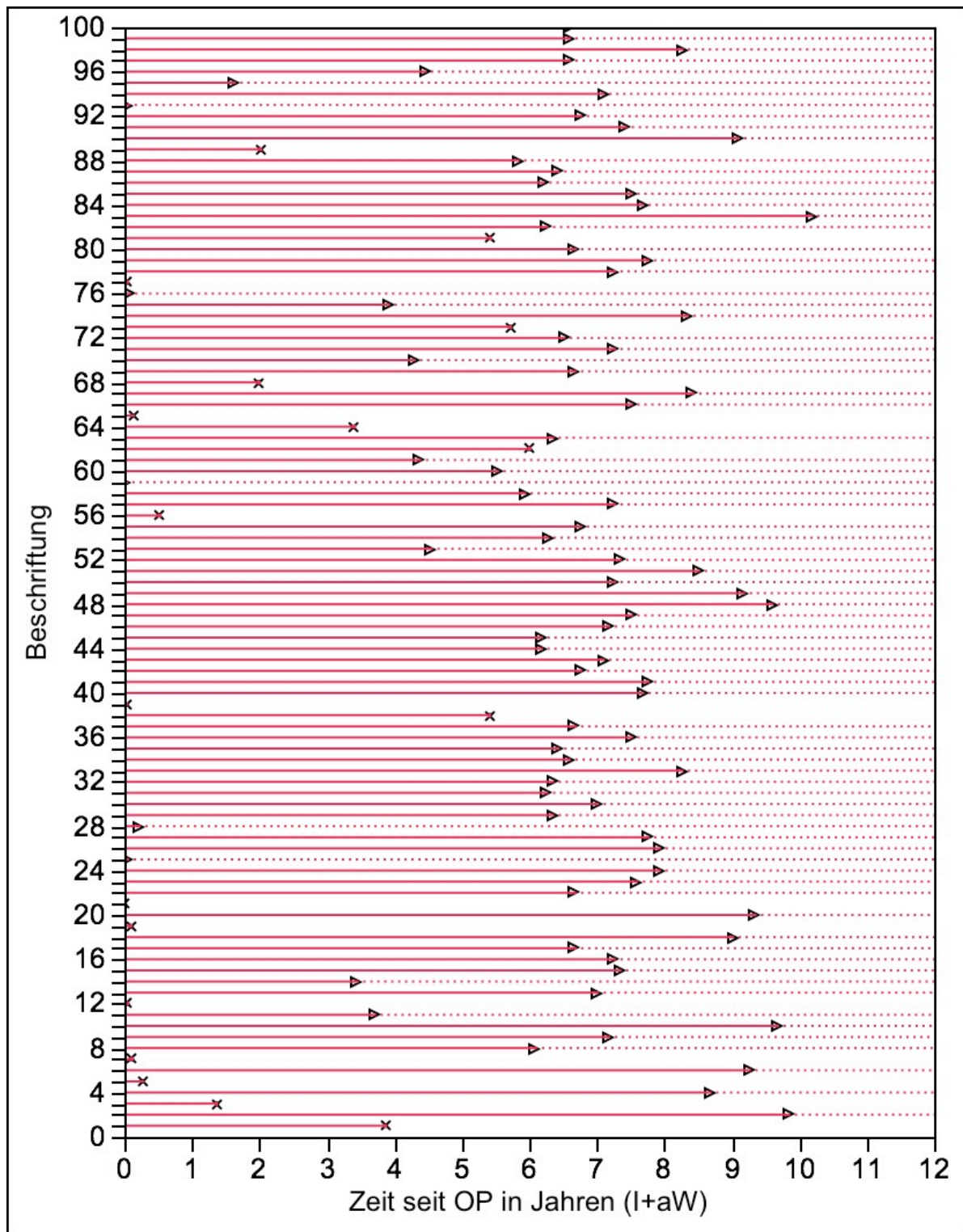


Abbildung 7: Ereignisdiagramm für den Endpunkt periprotetische Infektion oder aseptischer Wechsel
 x = Zeitpunkt erneute periprotetische Infektion oder Revision wegen Lockerung
 → = Zeitpunkt der Indizierung

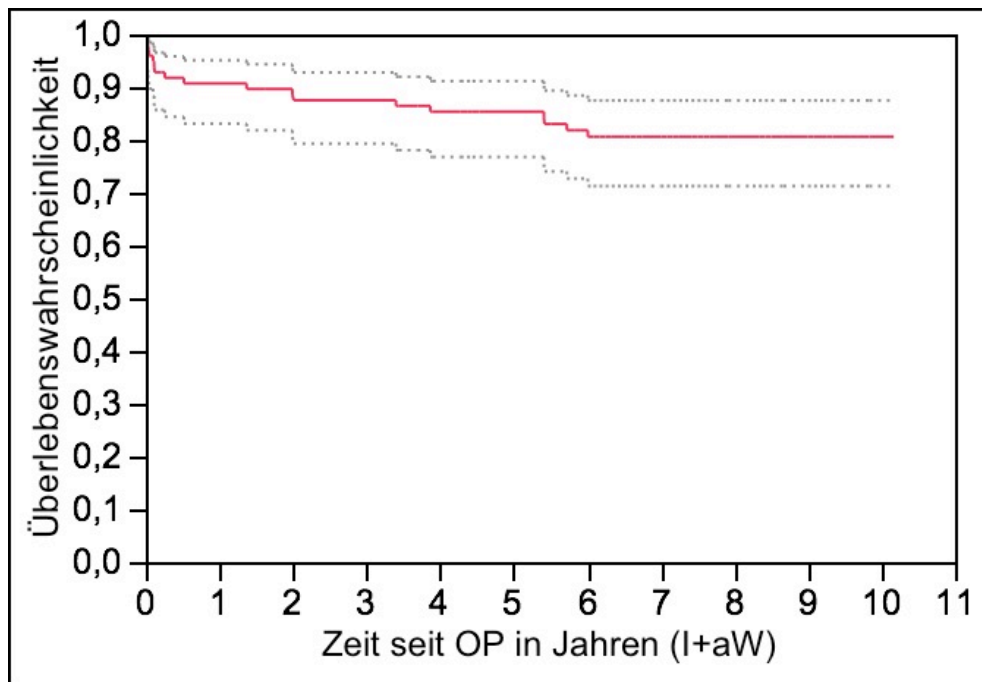


Abbildung 8: Kaplan-Meier Kurve mit Endpunkt periprothetische Infektion oder aseptischer Wechsel

Hieraus ergeben sich die in Tabelle 17 dargestellten Ergebnisse.

Zeitpunkt (Jahre postoperativ)	Überlebens-wahrscheinlichk.	Ausfalls-wahrscheinlichk.	Standard-fehler (Überleben)
0,25	92,8	7,2	2,6
0,5	91,8	8,2	2,8
1	90,7	9,3	3,0
2	88,6	11,4	3,2
5	85,4	14,6	3,6
7,5	80,6	19,4	4,1
9	80,6	19,4	4,1

Tabelle 17: OP-Erfolg mit kombiniertem Endpunkt periprothetische Infektion oder aseptischer Wechsel bezogen auf den postoperativen Zeitpunkt

3.7 Klinische Scores

3.7.1 präoperativer Harris Hip Score

In 99 von 100 Fällen konnte der HHS zum Aufnahmezeitpunkt komplett bestimmt werden. In einem Fall fehlten die dazu notwendigen Informationen in der Datenbank und dem Aufnahmeprotokoll. Der durchschnittliche Gesamtscore betrug zum Aufnahmezeitpunkt im Mittel $36,4 \pm 4,3$ Punkte (Median 30; Range 3 - 100). Für die Unterscores ergaben sich folgende durchschnittliche Punktwerte: Schmerz $15,1 \pm 2,2$ (Median 10, Range 0 - 44), Funktion $14,3 \pm 2,3$ (Median 12; Range 0-47), Deformität $3,5 \pm 0,1$ (Median 3; Range 2 - 4), Bewegungsausmaß $3,5 \pm 0,3$ (Median 4; Range 0 - 5).

3.7.2 postoperativer Harris Hip Score

Bei zum Nachuntersuchungszeitpunkt 24 verstorbenen Patienten und 4 Patienten lost-to-follow-up standen insgesamt 72 Datensätze zur Analyse der Teilscores Schmerz und Funktion des Harris Hip Scores und des Oxford Hip Scores im Langzeitverlauf zur Verfügung. Die Patienten waren durchschnittlich $75,6 \pm 2,1$ Jahre alt (Median 77,5; Range 48,5 - 93,6).

Der durchschnittliche Wert des Teilscores Schmerz des HHS betrug zum Nachuntersuchungszeitpunkt $33,6 \pm 2,7$ Punkte (Median 40; Range 0 - 44) und der des Teilscores Funktion $28,8 \pm 3,0$ (Median 29,5; Range 0 - 47).

Durchschnittlich hat sich der Teilscore Schmerz postoperativ um $17,6 \pm 3,5$ Punkte verbessert ($p < 0,0001$). Der Teilscore Funktion verbesserte sich durchschnittlich um $12,7 \pm 3,4$ Punkte ($p < 0,0001$).

Da die Werte nicht normalverteilt sind, ist die Benutzung des arithmetischen Mittels hier nicht zulässig, weswegen im weiteren Verlauf der Median als repräsentativerer Wert gesehen wird.

3.7.3 postoperativer Oxford Hip Score

Der durchschnittliche Wert des OHS betrug $34,9 \pm 2,2$ Punkte (Median 35,5; Range 3 - 48). 24 Fälle hatten ein exzellentes (> 41 Punkte), 15 ein gutes (34-41 P.), 23 ein ausreichendes (27-33 P.) und 10 ein schlechtes (< 27 P.) Langzeitergebnis.

3.8 Untersuchung der Nierenfunktion

3.8.1 Gesamtkollektiv

a) Kreatinin

H0: Im Gesamtkollektiv gibt es hinsichtlich des Verlaufes des Kreatinins (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs. postoperativ

HA: Im Gesamtkollektiv gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 9 sind hierfür die Verläufe des Kreatinin und die Verläufe der Differenzen im prä- zu postoperativen Vergleich des Gesamtkollektives dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant niedriger ($p < 0,0001$) und zum Zeitpunkt 11-20 signifikant höher ($p = 0,0093$), so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

b) GFR

H0: Im Gesamtkollektiv gibt es hinsichtlich des Verlaufes der GFR (und der präpost. Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs postoperativ

HA: Im Gesamtkollektiv gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 10 sind hierfür die Verläufe der GFR und die Verläufe der Differenzen im post- zu präoperativen Vergleich des Gesamtkollektives dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich ist die GFR zum Zeitpunkt 1-2 signifikant höher ($p < 0,0001$) und zum Zeitpunkt 11-20 signifikant niedriger ($p = 0,0438$), so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

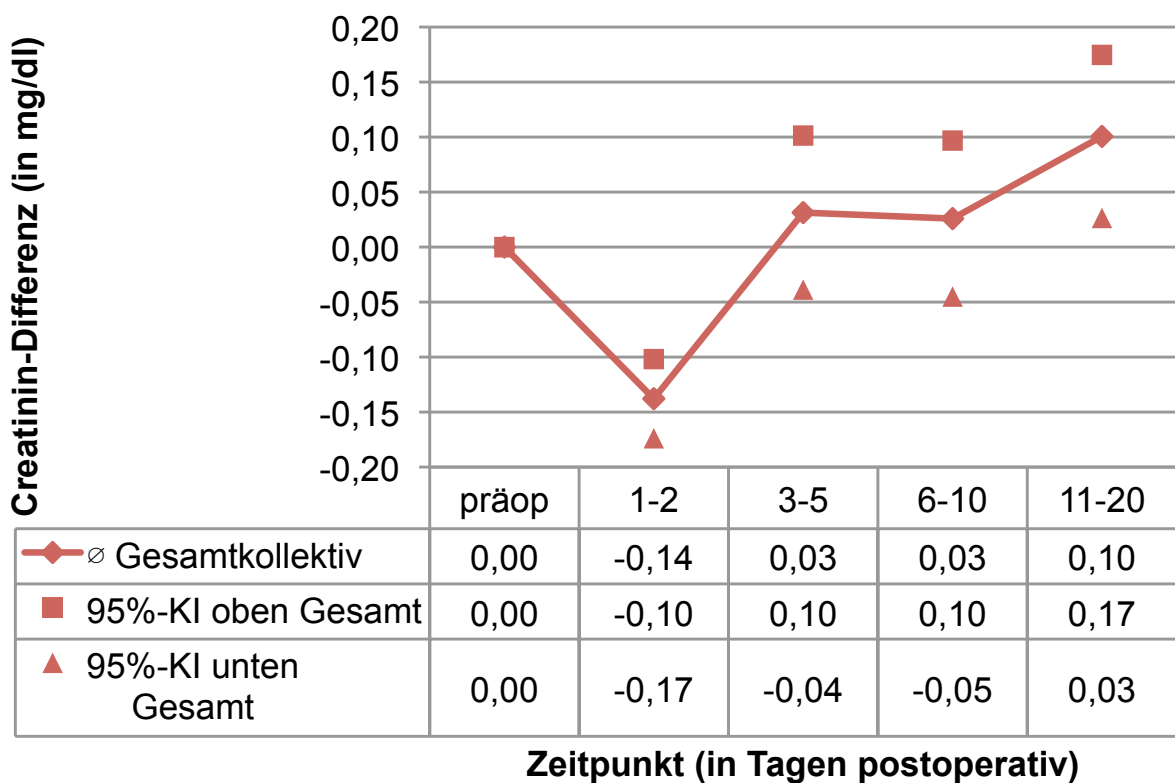
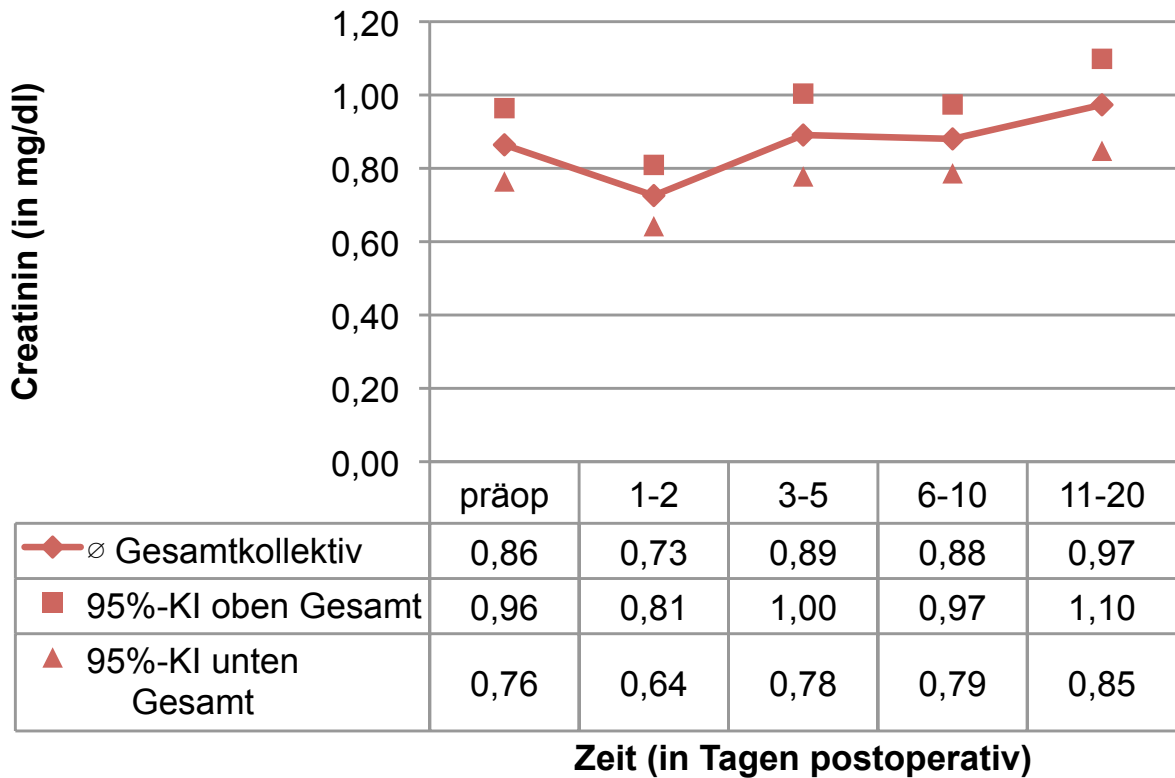


Abbildung 9: Kreatinin-Verlauf im Gesamtkollektiv
oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen

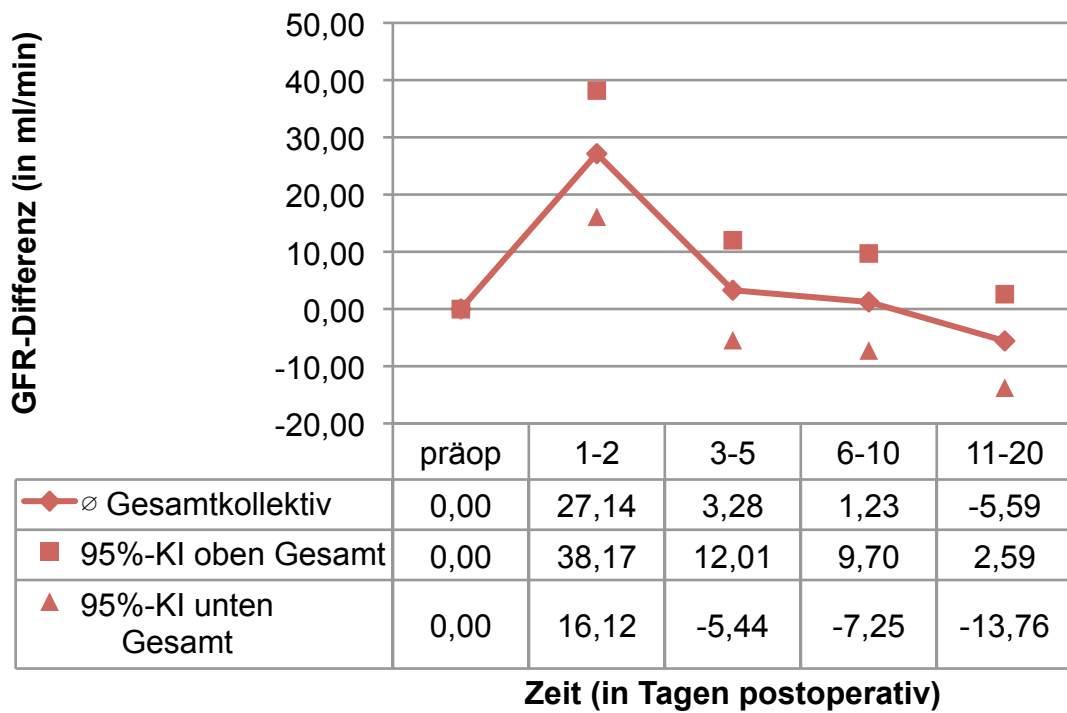
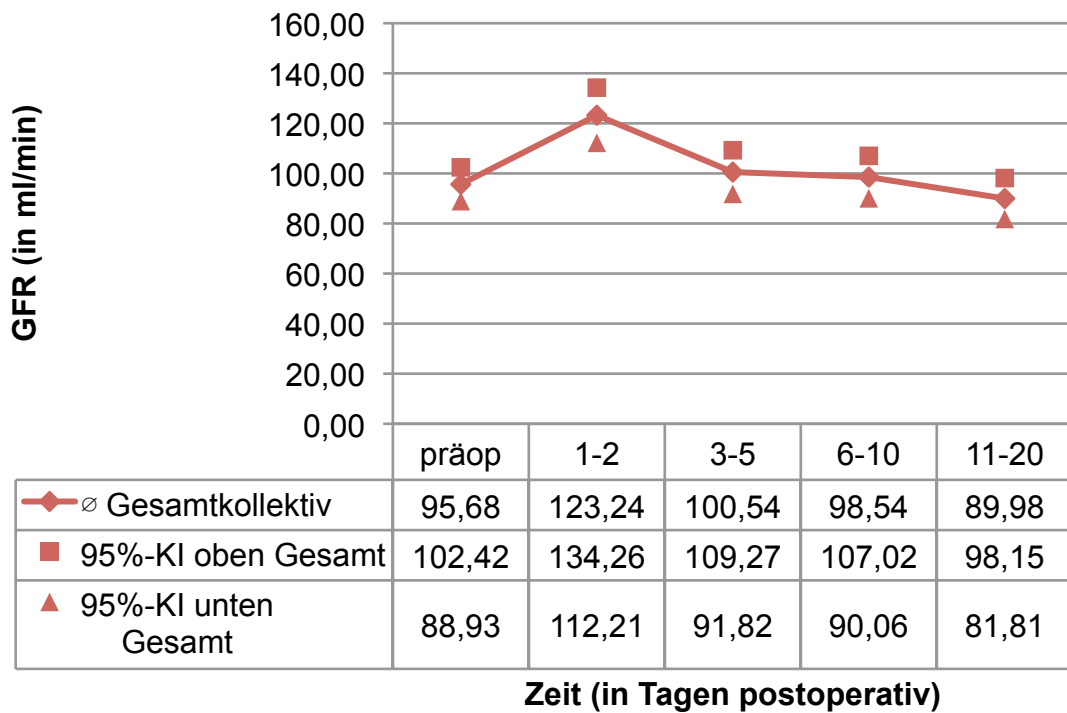


Abbildung 10: Verlauf der glomerulären Filtrationsrate im Gesamtkollektiv oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen

3.8.2 Gruppierung nach Art der lokalen Antibiotika

a) Kreatinin

H0: Zwischen den nach Art der lokalen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es hinsichtlich des Verlaufes des Kreatinins (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs. postoperativ

HA: Zwischen den Gruppen gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 11 sind hierfür die Verläufe des Kreatinin und die Verläufe der Differenzen im prä- zu postoperativen Vergleich dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „nur Vanco/Genta lokal“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant niedriger ($p = 0,0015$), so dass die Nullhypothese nur für diesen Zeitpunkt verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „plus weitere AB“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant niedriger ($p < 0,0001$) und zum Zeitpunkt 11-20 signifikant höher ($p = 0,0018$) so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

H0: Zwischen den nach Art der lokalen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine Unterschiede hinsichtlich der Absolutwerte des Kreatinins bzw. hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins

HA: Die Gruppen unterscheiden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten

Hinsichtlich des Kreatinin-Absolutwertes ist zum Zeitpunkt 11-20 dieser in der Gruppe „nur Vanco/Genta lokal“ deutlich höher aber ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,10$), so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins ist diese für die Gruppe „nur Vanco/Genta lokal“ zum Zeitpunkt 1-2 signifikant negativer ($p = 0,0115$), so dass die Nullhypothese nur für diesen Zeitpunkt verworfen wird.

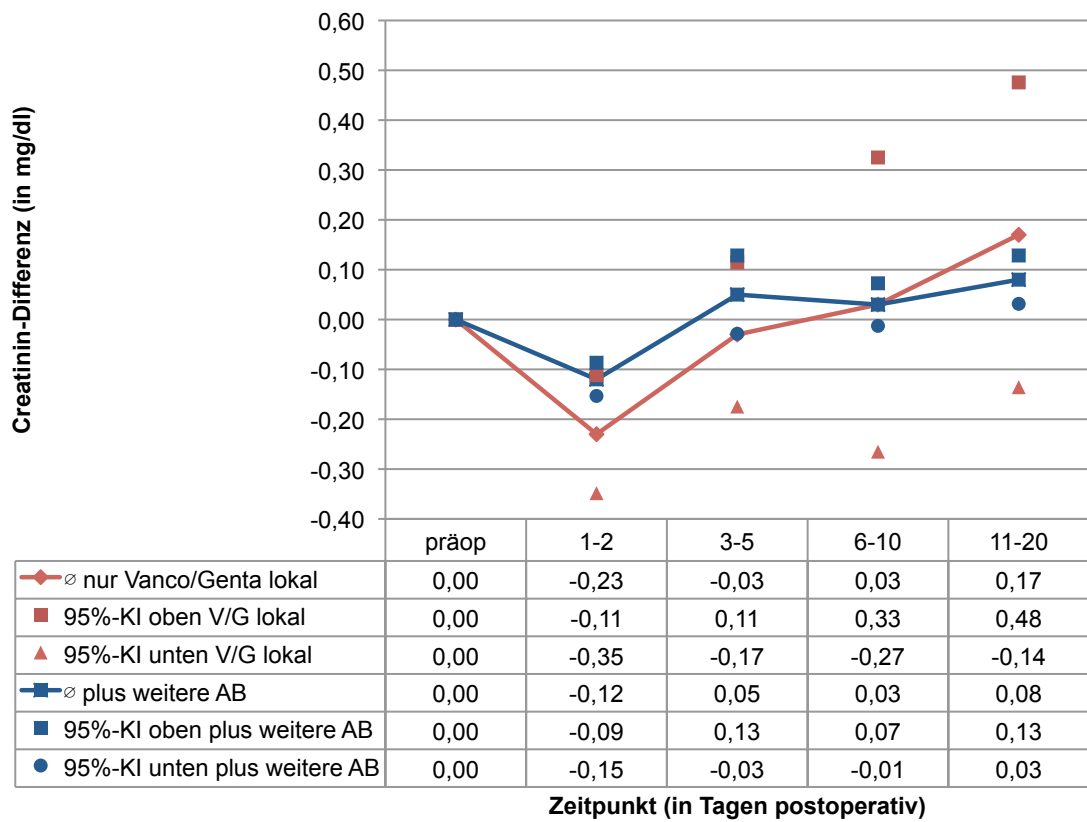
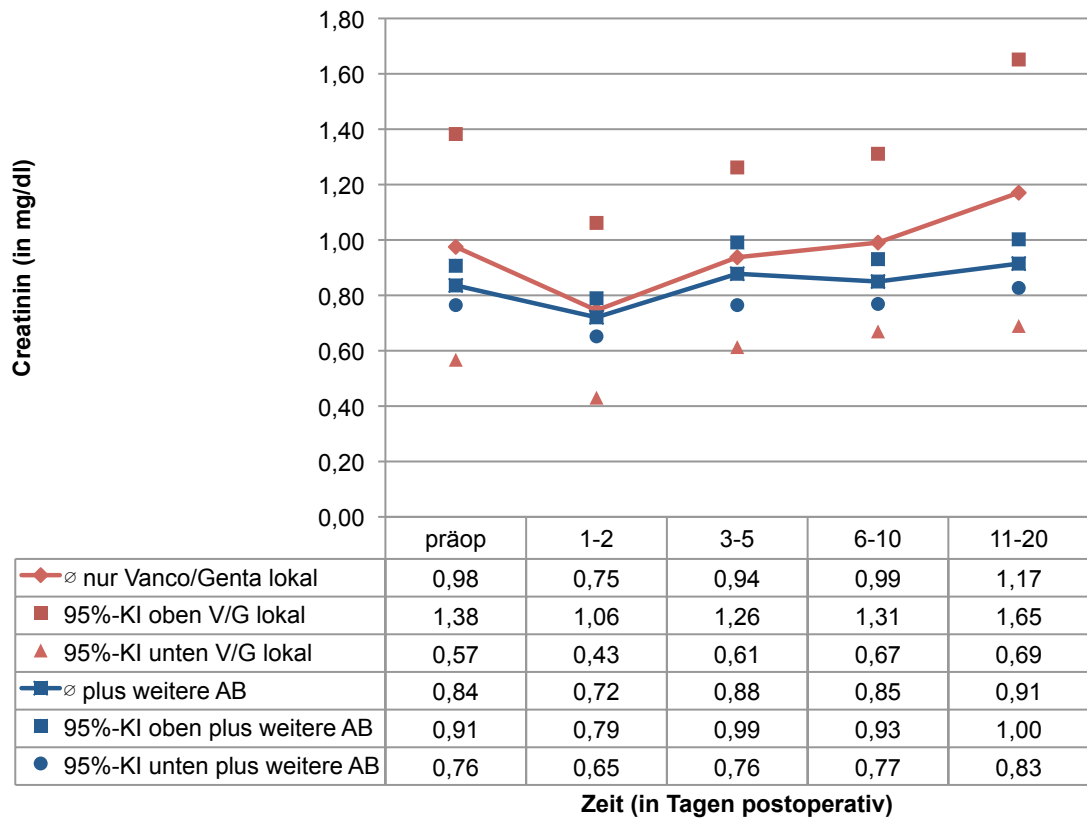


Abbildung 11: Kreatinin-Verlauf in den nach Art der lokalen Antibiotika differenzierten Gruppen (oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen)

b) GFR

H0: Zwischen den nach Art der lokalen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es hinsichtlich des Verlaufes der GFR (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs. postoperativ

HA: Zwischen den Gruppen gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 12 sind hierfür die Verläufe der GFR und die Verläufe der Differenzen im post- zu präoperativen Vergleich dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „nur Vanco/Genta lokal“ ist die GFR zum Zeitpunkt 1-2 signifikant höher ($p = 0,0009$), so dass die Nullhypothese nur für diesen Zeitpunkt verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „plus weitere AB“ ist die GFR zum Zeitpunkt 1-2 signifikant höher ($p < 0,0001$) und zum Zeitpunkt 11-20 nah an der Signifikanzgrenze ($p = 0,05$) so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 1-2 verworfen und für die anderen beibehalten wird.

H0: Zwischen den nach Art der lokalen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine Unterschiede hinsichtlich der Absolutwerte der GFR bzw. hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR

HA: Die Gruppen unterscheiden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten

Hinsichtlich des GFR-Absolutwertes gibt es keine signifikanten Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR ist diese für die Gruppe „nur Vanco/Genta lokal“ zum Zeitpunkt 1-2 signifikant positiver ($p = 0,0115$), so dass die Nullhypothese nur für diesen Zeitpunkt verworfen wird.

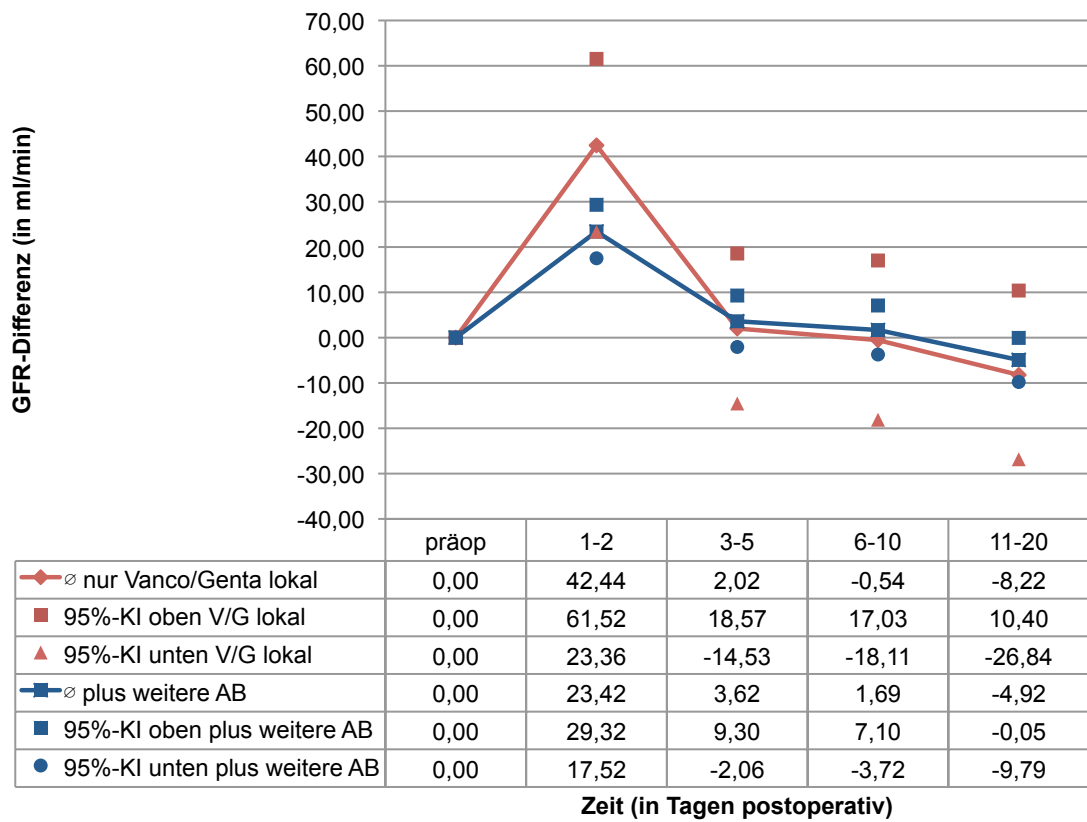
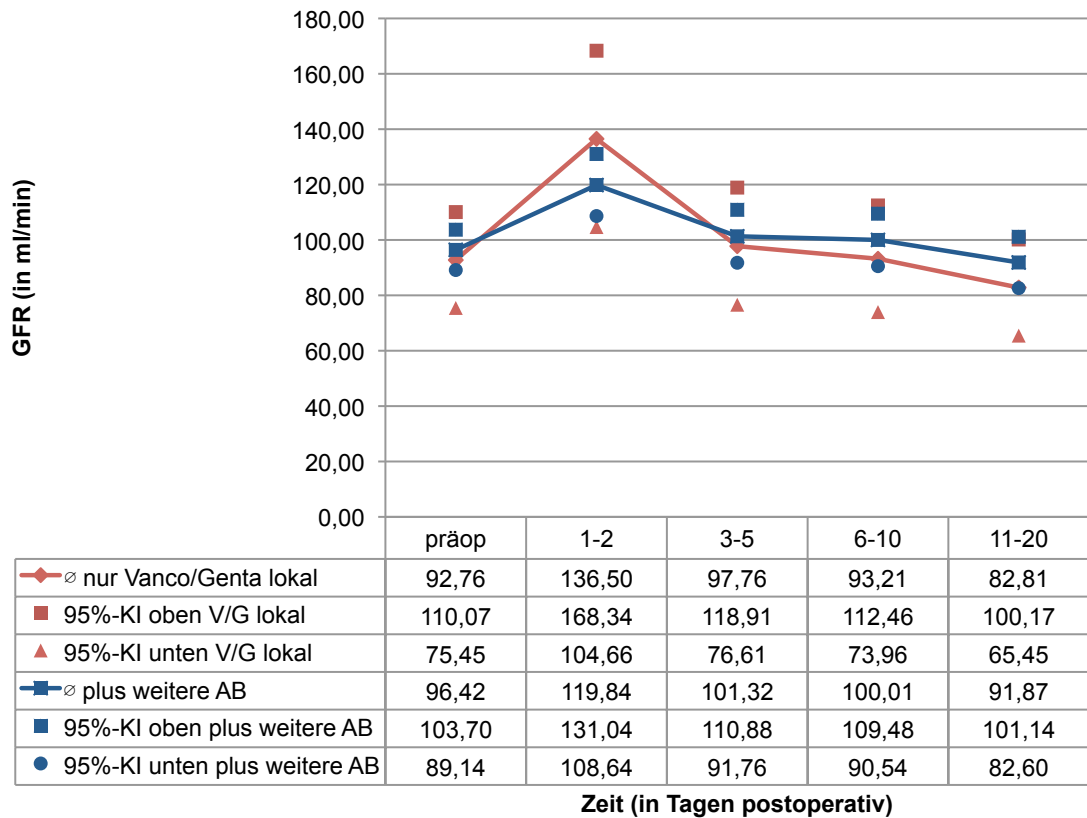


Abbildung 12: Verlauf der GFR in den nach Art der lokalen Antibiotika differenzierten Gruppen oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen

3.8.3 Gruppierung nach Menge des lokal applizierten Vancomycins

a) Kreatinin

H0: Zwischen den nach Menge des lokal applizierten Vancomycins differenzierten Gruppen gibt es hinsichtlich des Verlaufes des Kreatinins (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs. postoperativ

HA: Zwischen den Gruppen gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 13 sind hierfür die Verläufe des Kreatinins und die Verläufe der Differenzen im prä- zu postoperativen Vergleich dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco 3-4g“ ist das Kreatinin zu den Zeitpunkten 1-2 ($p = 0,0043$) und 3-5 ($p = 0,0464$) signifikant niedriger, so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco 5-7,5g“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant niedriger ($p < 0,0001$) und zum Zeitpunkt 11-20 nah an der Signifikanzgrenze ($p = 0,06$) so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 1-2 verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco 8-12,75g“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant niedriger ($p = 0,0003$) so dass die Nullhypothese nur für diesen Zeitpunkt verworfen und für die anderen beibehalten wird.

H0: Zwischen den nach Menge des lokal applizierten Vancomycins differenzierten Gruppen gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine Unterschiede hinsichtlich der Absolutwerte des Kreatinins bzw. hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins

HA: Die Gruppen unterscheiden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten

„Vanco 3-4g“ vs. „Vanco 5-7,5g“

Hinsichtlich des Kreatinin-Absolutwertes gibt es für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins ist der Unterschied zum Zeitpunkt 3-5 nah an der Signifikanzgrenze ($p = 0,07$). Die Nullhypothese wird für alle Zeitpunkte beibehalten.

„Vanco 3-4g“ vs. „Vanco 8-12,75g“

Hinsichtlich des Kreatinin-Absolutwertes gibt es für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins ist diese für die Gruppe „Vanco 8-12,75g“ zum Zeitpunkt 3-5 deutlich aber nicht signifikant ($p = 0,08$) und zum Zeitpunkt 6-10 signifikant positiver ($p = 0,0115$), so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 6-10 verworfen wird.

„Vanco 5-7,5g“ vs. „Vanco 8-12,75g“

Hinsichtlich des Kreatinin-Absolutwertes gibt es für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen gibt es für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

b) GFR

H0: Zwischen den nach Menge des lokal applizierten Vancomycins differenzierten Gruppen gibt es hinsichtlich des Verlaufes der GFR (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs. postoperativ

HA: Zwischen den Gruppen gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 14 sind hierfür die Verläufe der GFR und die Verläufe der Differenzen im post- zu präoperativen Vergleich dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco 3-4g“ ist die GFR zu den Zeitpunkten 1-2 ($p = 0,0001$) und 3-5 ($p = 0,0073$) signifikant höher, so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco 5-7,5g“ ist die GFR zum Zeitpunkt 1-2 signifikant höher ($p < 0,0001$) so dass die Nullhypothese für diesen Zeitpunkt verworfen und für die anderen beibehalten wird.

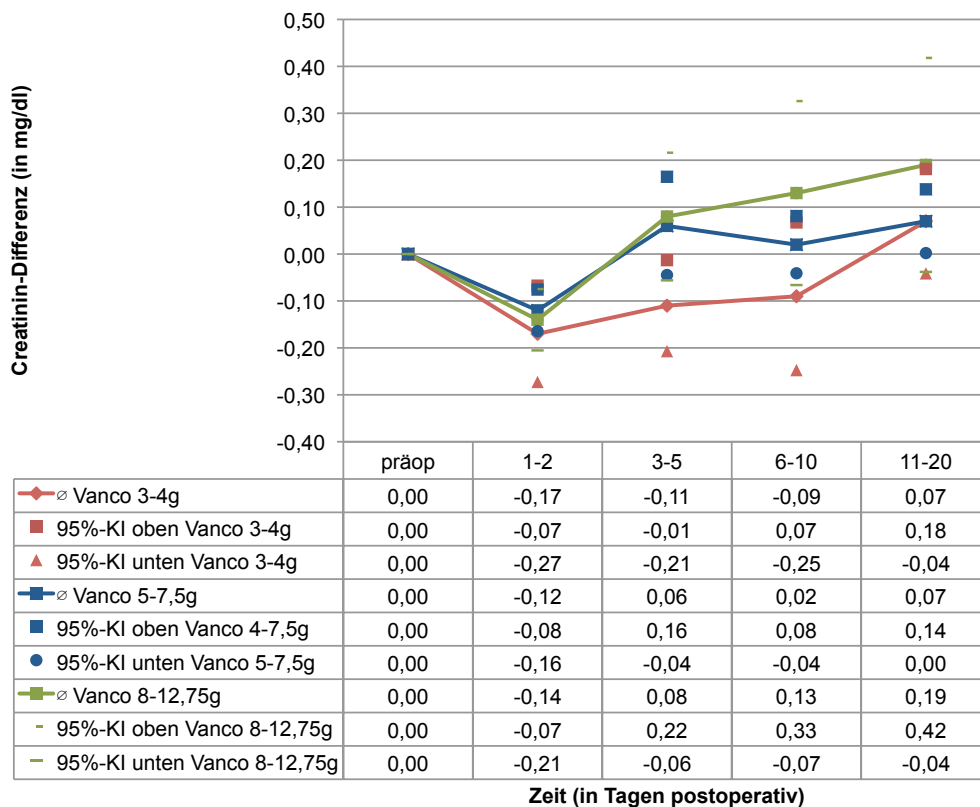
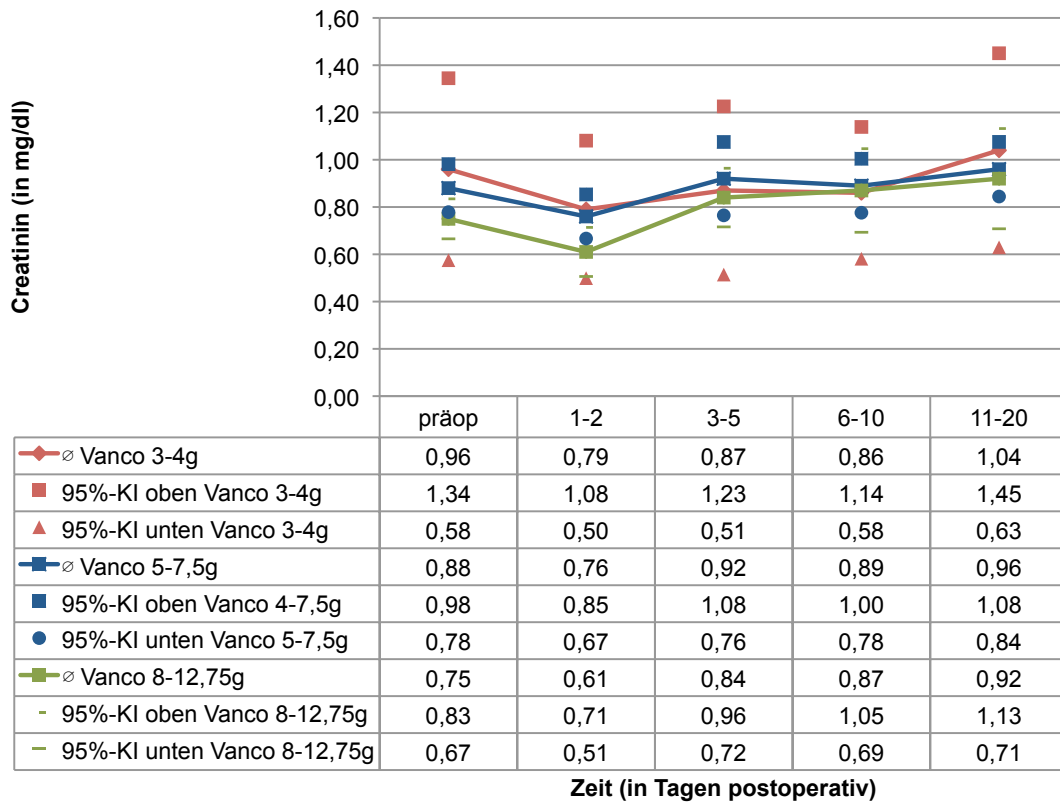


Abbildung 13: Kreatinin-Verlauf in den nach Menge des lokalen Vancomycins differenzierten Gruppen (oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen)

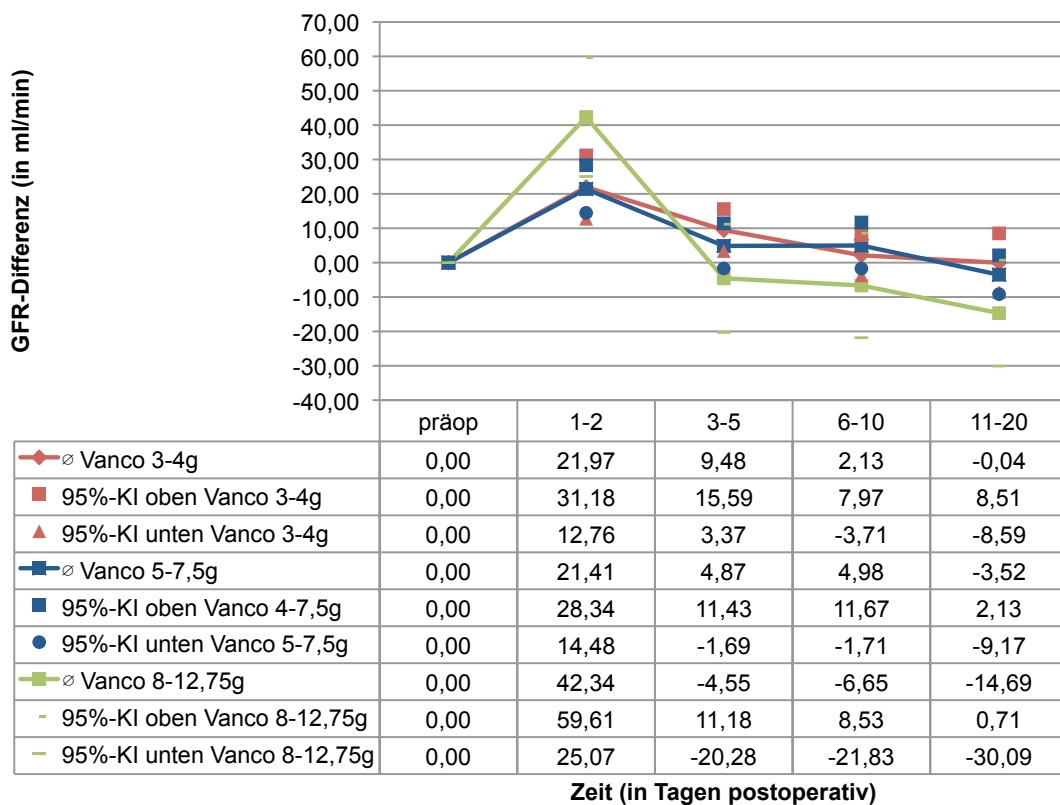
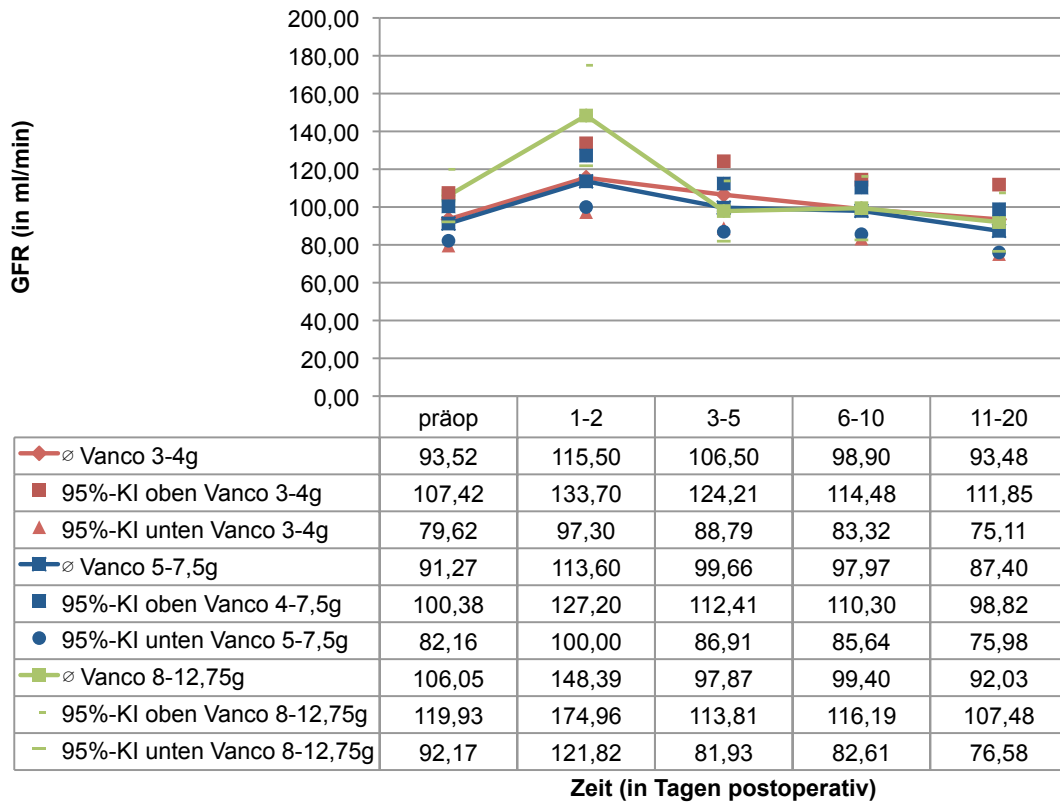


Abbildung 14: Verlauf der GFR in den nach Menge des lokalen Vancomycins differenzierten Gruppen (oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen)

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco 8-12,75g“ ist die GFR zum Zeitpunkt 1-2 signifikant höher ($p = 0,0003$) und zum Zeitpunkt 11-20 nah an der Signifikanzgrenze ($p = 0,07$) so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 11-20 verworfen und für die anderen beibehalten wird.

H0: Zwischen den nach Menge des lokal applizierten Vancomycins differenzierten Gruppen gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine Unterschiede hinsichtlich der Absolutwerte der GFR bzw. hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR

HA: Die Gruppen unterscheiden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten

„Vanco 3-4g“ vs. „Vanco 5-7,5g“

Hinsichtlich des GFR-Absolutwertes gibt es für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR gibt es für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

„Vanco 3-4g“ vs. „Vanco 8-12,75g“

Hinsichtlich des GFR-Absolutwertes ist dieser für die Gruppe „Vanco 8-12,75g“ zum Zeitpunkt 1-2 signifikant größer ($p = 0,0410$), so dass nur für diesen Zeitpunkt die Nullhypothese verworfen wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR ist diese für die Gruppe „Vanco 8-12,75g“ zum Zeitpunkt 1-2 signifikant positiver ($p = 0,0275$) und zu den Zeitpunkten 3-5 ($p = 0,10$) und 6-10 ($p = 0,06$) deutlich aber nicht signifikant negativer, so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 1-2 verworfen wird.

„Vanco 5-7,5g“ vs. „Vanco 8-12,75g“

Hinsichtlich des GFR-Absolutwertes ist dieser für die Gruppe „Vanco 8-12,75g“ zum Zeitpunkt präoperativ deutlich aber nicht signifikant ($p = 0,07$) und für den Zeitpunkt 1-2 signifikant größer ($p = 0,0090$), so dass nur für den Zeitpunkt 1-2 die Nullhypothese verworfen wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR ist diese für die Gruppe „Vanco 8-12,75g“ zum Zeitpunkt 1-2 signifikant ($p = 0,0064$) größer und für die Zeitpunkte 6-10 ($p = 0,09$)

und 11-20 ($p = 0,09$) deutlich aber nicht signifikant kleiner, so dass nur für den Zeitpunkt 1-2 die Nullhypothese verworfen wird.

3.8.4 Gruppierung nach Art der systemischen Antibiotikatherapie

a) Kreatinin

H0: Zwischen den nach Art der systemischen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es hinsichtlich des Verlaufes des Kreatinins (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs. postoperativ

HA: Zwischen den Gruppen gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 15 sind hierfür die Verläufe des Kreatinins und die Verläufe der Differenzen im prä- zu postoperativen Vergleich dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco/Genta systemisch“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 ($p < 0,0001$) signifikant niedriger und zum Zeitpunkt 11-20 signifikant höher ($p = 0,0073$), so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „nur andere AB systemisch“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant niedriger ($p < 0,0001$), so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 1-2 verworfen und für die anderen beibehalten wird.

H0: Zwischen den nach Art der systemischen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine Unterschiede hinsichtlich der Absolutwerte des Kreatinins bzw. hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins

HA: Die Gruppen unterscheiden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten

Hinsichtlich des Kreatinin-Absolutwertes gibt es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen des Kreatinins ist diese für die Gruppe „Vanco/Genta systemisch“ zum Zeitpunkt 11-20 signifikant positiver ($p = 0,0495$), so dass die Nullhypothese nur für diesen Zeitpunkt verworfen wird.

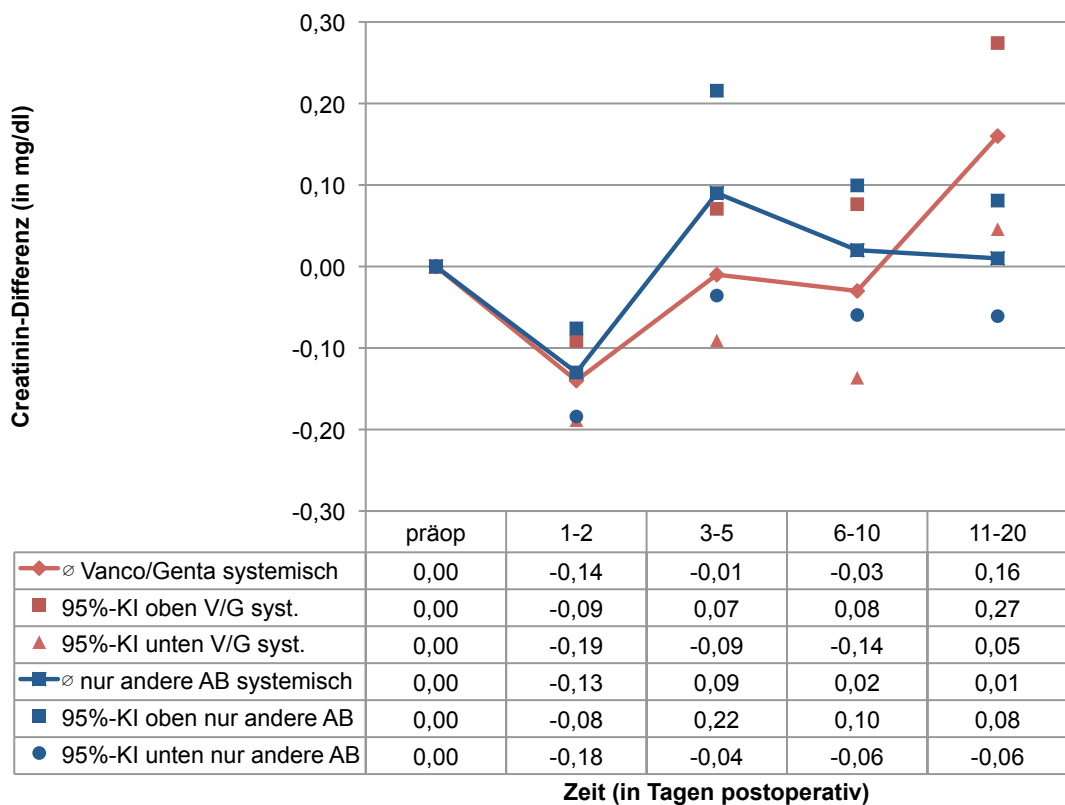
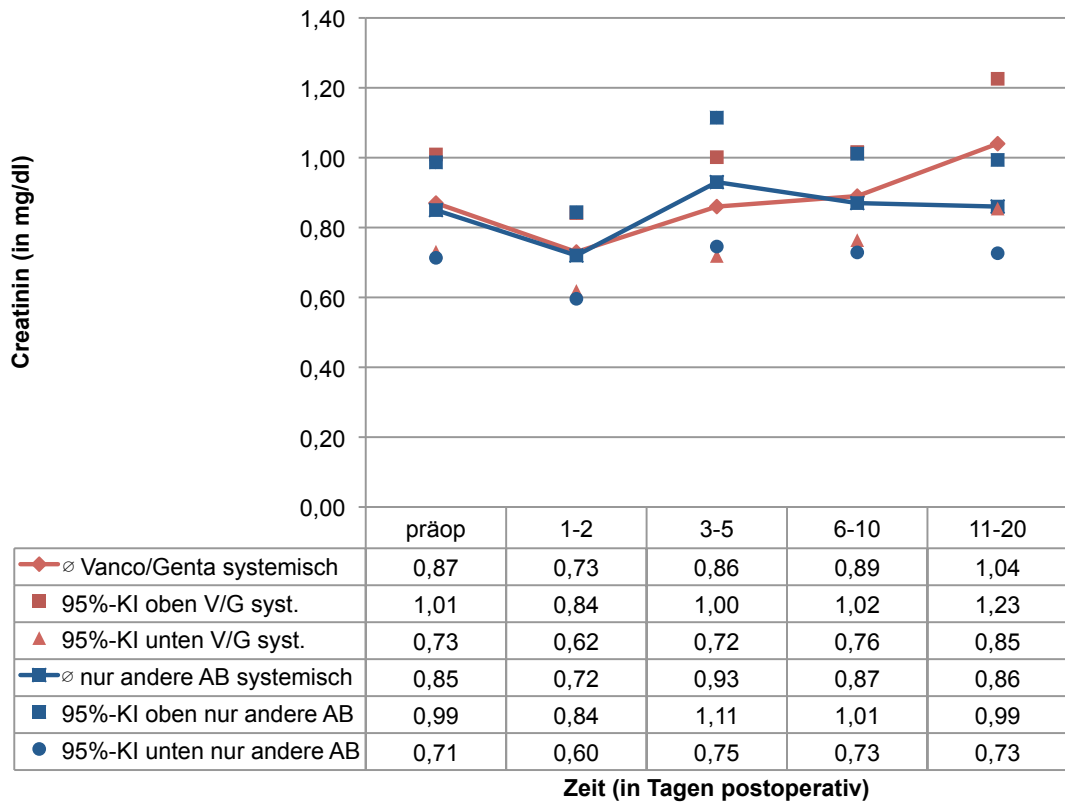


Abbildung 15: Kreatinin Verlauf in den nach Art der systemischen Antibiotika differenzierten Gruppen (oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen)

b) GFR

H0: Zwischen den nach Art der systemischen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es hinsichtlich des Verlaufes der GFR (und der präpost Differenzen) keine Unterschiede im Vergleich prä- vs postoperativ

HA: Zwischen den Gruppen gibt es Unterschiede.

In der Abbildung 16 sind hierfür die Verläufe der GFR und die Verläufe der Differenzen im post- zu präoperativen Vergleich dargestellt.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „Vanco/Genta systemisch“ ist die GFR zum Zeitpunkt 1-2 ($p < 0,0001$) signifikant höher und zum Zeitpunkt 11-20 signifikant niedriger ($p = 0,0079$), so dass die Nullhypothese für diese Zeitpunkte verworfen und für die anderen beibehalten wird.

Im prä- zu postoperativen Vergleich der Gruppe „nur andere AB systemisch“ ist das Kreatinin zum Zeitpunkt 1-2 signifikant höher ($p < 0,0001$), so dass die Nullhypothese nur für den Zeitpunkt 1-2 verworfen und für die anderen beibehalten wird.

H0: Zwischen den nach Art der systemischen Antibiotika differenzierten Gruppen gibt es zu den verschiedenen Zeitpunkten keine Unterschiede hinsichtlich der Absolutwerte der GFR bzw. hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR

HA: Die Gruppen unterscheiden sich zu den verschiedenen Zeitpunkten

Hinsichtlich des GFR-Absolutwertes gibt es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede, so dass die Nullhypothese für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

Hinsichtlich der präpost Differenzen der GFR ist diese für die Gruppe „Vanco/Genta systemisch“ zum Zeitpunkt 11-20 fast signifikant ($p = 0,06$) negativer, so dass die Nullhypothese dennoch für alle Zeitpunkte beibehalten wird.

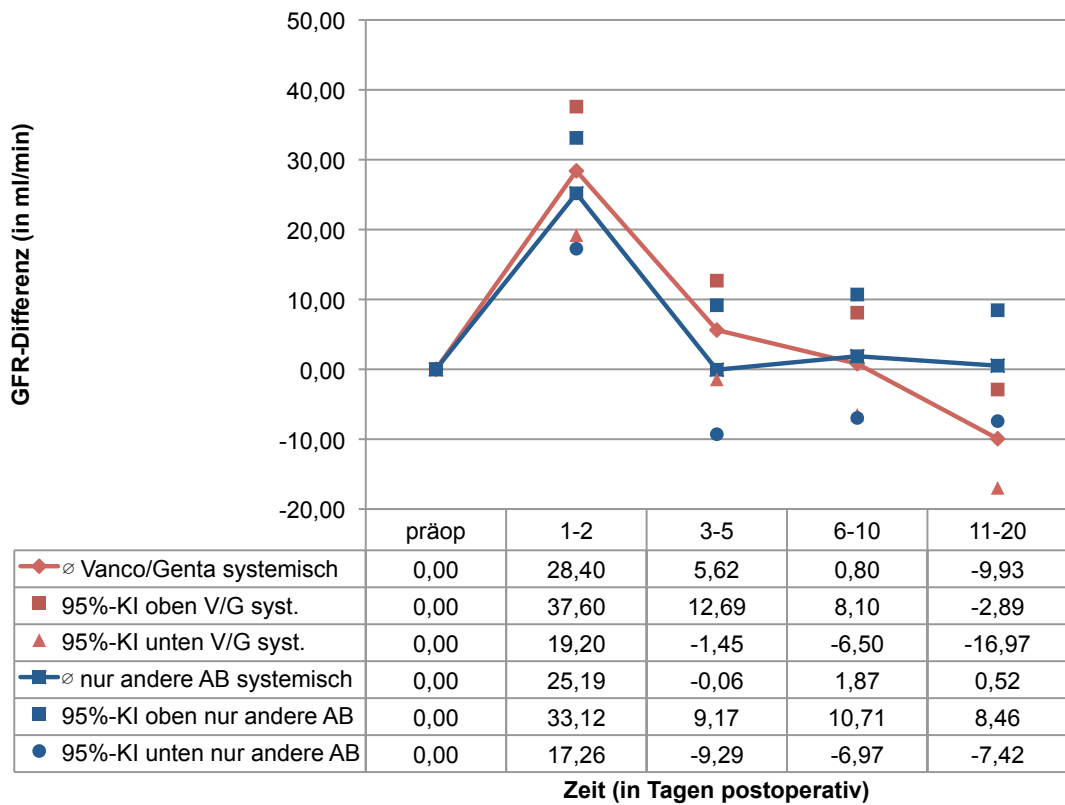
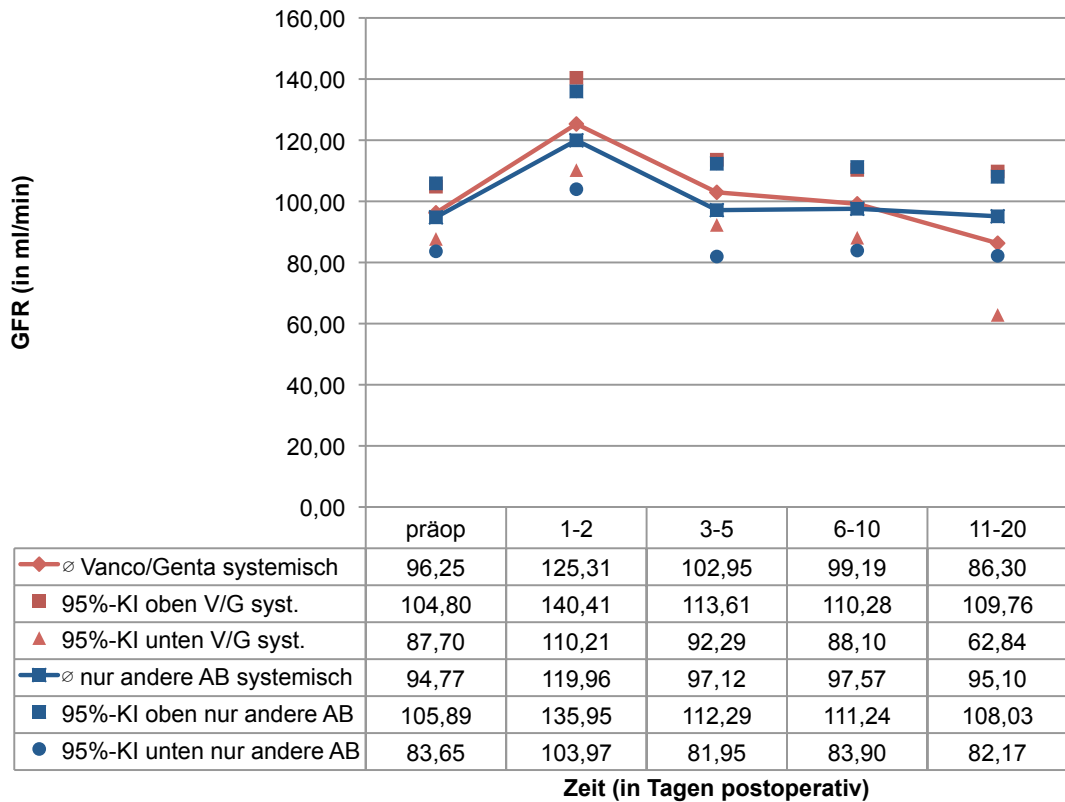


Abbildung 16: Verlauf der GFR in den nach Art der systemischen Antibiotika differenzierten Gruppen (oben Absolutwerte, unten präpost Differenzen)

3.8.5 Einteilung der Nierenfunktion nach der RIFLE-Klassifikation

Für die Einteilung nach der RIFLE-Klassifikation, die in Abbildung 17 und Tabelle 18 sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die einzelnen Gruppen dargestellt sind, standen 98 komplette Datensätze zur Verfügung. Der Zeitpunkt des Auftretens ist in Tabelle 19 dargestellt. Kein Patient wurde mit L bzw. E klassifiziert, da es in beiden Fällen, die mit F klassifiziert waren, zu einer Remission der Nierenwerte kam.

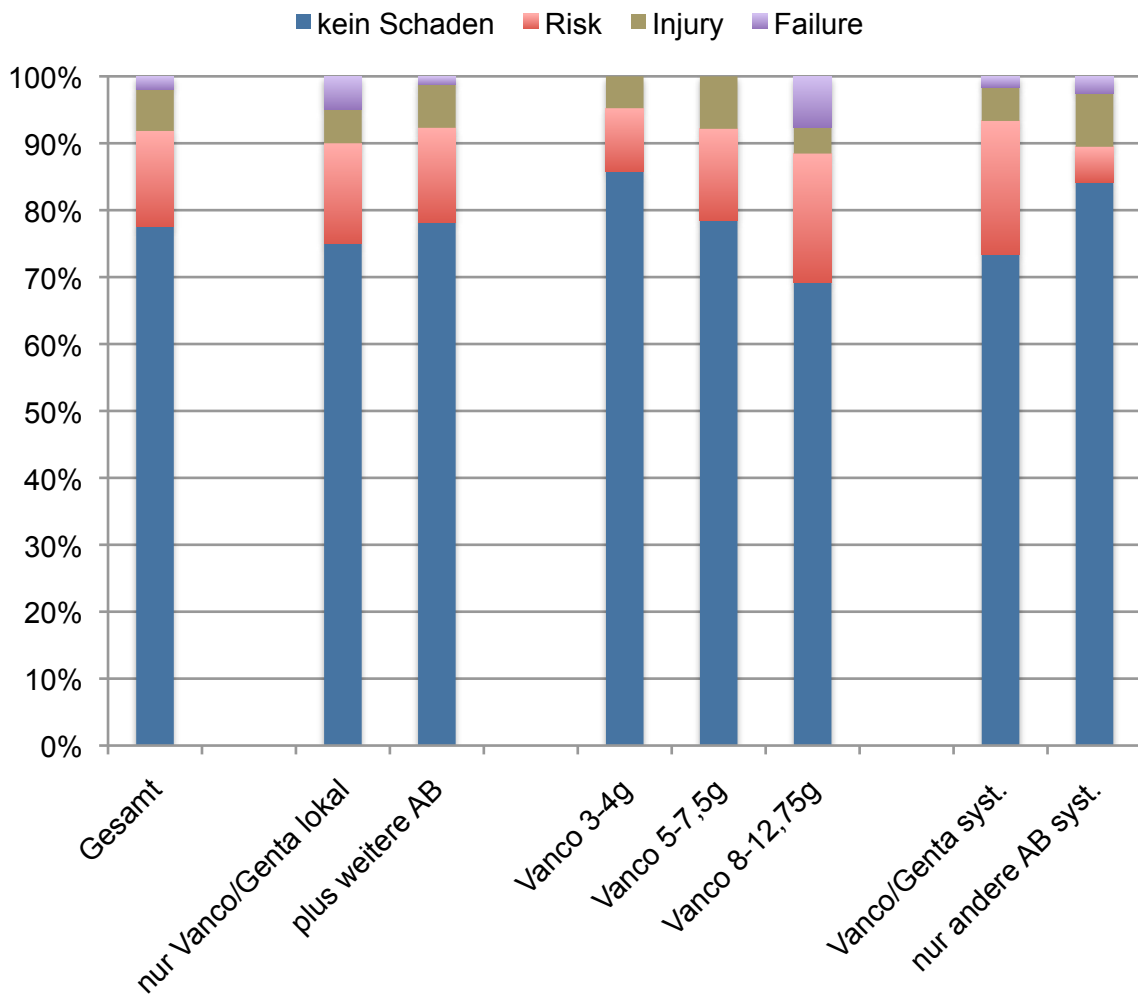


Abbildung 17: Einteilung nach der RIFLE-Klassifikation (Prozentuale Darstellung)

Trotz der Tendenz zu zunehmenden Beeinträchtigungen der Nierenfunktion mit höherer lokaler Vancomycingabe und systemischer Antibiotikatherapie mittels Vancomycin oder Gentamicin gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Wahrscheinlichkeiten $P(R \cup I \cup F)$, $P(I \cup F)$ oder $P(F)$ in den verschiedenen Gruppen.

	kein Schaden	Risk	Injury	Failure
Gesamt	76	14	6	2
Vanco/Genta lokal	15	3	1	1
plus weitere AB	61	11	5	1
Vanco 3-4g	18	2	1	0
Vanco 5-7,5g	40	7	4	0
Vanco 8-12,75g	18	5	1	2
Vanco/Genta systemisch	44	12	3	1
nur andere AB systemisch	32	2	3	1

Tabelle 18: Einteilung nach der RIFLE-Klassifikation (in Fällen)

	1-2 Tage p.o.	3-5 Tage p.o.	6-10 Tage p.o.	11-20 Tage p.o.
Risk	1	4	3	6
Injury	0	3	0	3
Failure	0	1	1	0
Gesamt	1	8	4	9

Tabelle 19: Zeitpunkt des Auftretens der Nierenbeeinträchtigung
(in Fällen, p.o. = postoperativ)

4 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war, zu untersuchen, ob die einzeitige Wechseloperation unter gezielter Anwendung von Vancomycin in der lokalen Antibiotikatherapie ein erfolgreiches und sicheres Konzept in der Behandlung der periprothetischen Infektion der Hüfte darstellt. In der ENDO-Klinik wird, wie im Methodikteil gezeigt, nach standardisierter Diagnostik die Therapie der periprothetischen Infektion mit ganz wenigen Ausnahmen als ebenfalls standardisierte einzeitige Hüftprothesenwechseloperation unter Verwendung von Antibiotika augmentiertem Zement durchgeführt. Somit liegt ein in Bezug auf Diagnose und Therapie sehr homogenes Patientenkollektiv vor. Die Besonderheit dieser Studie liegt darin, dass ausschließlich Fälle betrachtet wurden, bei denen Vancomycin als lokales dem Knochenzement zugefügtes Antibiotikum aufgrund der Resistenzlage zur Anwendung kommen musste. Publikationen, die isoliert Vancomycin im PMMA-Knochenzement bei der einzeitigen Wechseloperation untersuchen, fehlen bislang

Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, ist es hierbei zwingend notwendig, die Langzeitergebnisse dieser Studie mit anderen Studien, die das Behandlungsergebnis der periprothetischen Infektion zum Thema haben, zu vergleichen. Multiple Publikationen, die sowohl die einzeitige Wechseloperation [22, 57-61, 69, 124-142] als auch die zweizeitige Wechseloperation [63, 67, 68, 125, 126, 129, 134, 143-171] betrachten, sind in den letzten 35 Jahren veröffentlicht worden. Besonders in der letzten Dekade sind des Weiteren von einigen Arbeitsgruppen teils komplexe Therapiealgorithmen entwickelt worden, bei denen diverse Faktoren darüber entscheiden, ob ein- oder zweizeitig gewechselt wird [172-175]. Verschiedene Faktoren dieser meist retrospektiven Studien machen eine Vergleichbarkeit der Operationserfolge schwierig bis unmöglich. Neben oft sehr kleinen Fallzahlen und kurzen Follow-Up Zeiten, aus denen sicherlich keine allgemein gültigen Aussagen bezüglich des Therapieerfolges gezogen werden können, werden insbesondere die Kriterien, die zur Diagnose der periprothetischen Infektion notwendig sind, und die Kriterien, die für einen Operationserfolg vorhanden sein müssen, sehr unterschiedlich definiert. Prospektiv randomisiert vergleichende Studien fehlen bislang.

4.1 Patientenkollektiv

100 konsekutive Fälle, die in einem Zeitraum von etwa 2 Jahren in der ENDO-Klinik operiert wurden, wurden in diese Studie eingeschlossen. Im Vergleich zu anderen Studien, die den einzeitigen Wechsel untersuchen, ist sie damit eine der größten. In den oben genannten Studien wurden 10 bis 583 Fälle nachuntersucht. Nur Buchholz et al. mit 583 Fällen [22], Steinbrink u. Frommelt mit 163 [136], beides Datensätze aus der ENDO-Klinik, Elson mit 230 [141] und Raut et al. [142] haben über mehr Fälle publiziert, Wroblewski mit 102 [131], Miley et al. mit 101 [130] und Loty et al. mit 90 Fällen [133] über etwa gleich viele. Zu bemerken ist hierbei aber, dass diese Publikationen mindestens 16 Jahre alt sind. Studien des letzten Jahrzehntes umfassen maximal 37 Fälle.

Auch im Vergleich zu Studien, die den zweizeitigen Wechsel untersuchen (8 - 258 Fälle), ist sie eine der größten, vergleichbar nur mit Kim et al. (258 F.) [171], Sanchez-Sotelo et al. (168 F.) [162], Fitzgerald et Jones (131 F.) [144], Hsieh et al. (99 bzw. 128 F.) [151, 165], Stockley et al. (114 F.) [160] und Biring et al. (99 F.) [166].

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 68,2 Jahre und war damit im Vergleich zu den in anderen Studien erwähnten Daten etwas höher (Median 64, Range 49 - 74 Jahre). Der BMI wird in der Literatur nur sehr selten erwähnt. Er war mit 27,5 vergleichbar zu der großen Studie von Kim et al. (BMI 29,1) [171].

Auch in Bezug auf die Anzahl der Voroperationen liegen wenig publizierte Daten vor. Mit 3,66 Voroperationen lag dieser Wert höher als bei Kim et al. (2,8 Voroperationen) und Ammon u. Stockley (3 Voroperationen) [152]. Diese hohe Anzahl an Voroperationen (0,95 aseptische Wechsel, 0,33 septische Wechsel) kann als Indikator für eine schlechte knöchernerne und Weichteilsituation herangezogen werden. Betrachtet man die Grunderkrankungen, die zur Primärimplantation der Prothese geführt haben, so liegt ein für elektive orthopädische Kliniken typisches Verteilungsmuster vor [57, 145, 160]. Gleiches gilt für das Spektrum der Nebendiagnosen.

Die präoperativen radiologischen Defektklassifikationen sind Ausdruck der schlechten knöchernen Qualität. Diese ist bedingt durch die multiplen Voroperationen und durch die Destruktionen durch den Infekt selbst. Azetabulär wiesen in der Klassifikation nach Paprosky 49% der Fälle Defekte der Klassen 2-3 und in der Klassifikation nach Nieder 45% der Fälle Defekte der Klassen II-IV auf. Femoralseitig waren die Defekte sogar noch ausgeprägter: Nach Pap und Paprosky waren 59% der Fälle mit 2-3 und nach En-

gelbrecht und Siegel ebenfalls 59% mit 2-4 zu klassifizieren. Dass nur 45% der Patienten radiologische Lockerungszeichen aufwiesen, zeigt, dass der häufig für die periprothetische Infektion synonym verwendete Begriff der „septischen Lockerung“ nicht ganz zutreffend ist.

4.2 Mikrobiologie

Grundbedingung für die Durchführung einer einzeitigen Wechseloperation bei der periprothetischen Infektion ist das Vorhandensein eines präoperativen Keimnachweises. Somit lag in allen Fällen ein Keimnachweis vor. In 98% der Fälle konnte hierbei auf eine eigene Mikrobiologie (davon in 92 % in Form eines Punktates) zurückgegriffen werden und in 2% war ausschließlich ein externes Punktat vorhanden. Bei 89% der Fälle konnte dann die periprothetische Infektion durch einen intraoperativen Keimnachweis verifiziert werden. Diese Quote ist niedriger als nach Fink et al. zu erwarten gewesen wäre [43], wobei dieser seine Untersuchungen an Knieprothesen durchgeführt hat. Sie kann ein Hinweis darauf sein, dass es bei den präoperativen Punktaten auch falsch positive Ergebnisse gab.

Da nur Fälle in dieser Studie untersucht wurden, bei denen die Benutzung von Vancomycin notwendig war, ist das prä-, intra- und postoperative Keimspektrum nicht repräsentativ für die Gesamtpopulation. Im Vergleich zu anderen Studien [31, 32, 162, 176] sind analog zu dem Wirkspektrum des Vancomycins Enterokokken, Corynebakterien und resistente Staphylokokken über- und gramnegative Bakterien, Streptokokken und Propionibakterien unterrepräsentiert. Hierbei ergibt sich also ein Problemkeimkollektiv bezogen auf den grampositiven Bereich, bei dem der Operationserfolg deutlich vermindert sein sollte [137, 169, 177]. Dies stellt eine Limitation dieser Studie dar. Nur Studien, die ebenfalls die lokale Anwendung von Vancomycin untersuchen, haben ein ähnliches Keimspektrum [149]. 40 Fälle wurden postoperativ im stationären Verlauf punktiert. Für die spätere Aussage bezüglich des Operationserfolges konnten diese Punktate aber nur bei einem positiven Keimnachweis herangezogen werden, da die Punktionen noch unter lokaler und systemischer Antibiotikatherapie stattfanden, und somit bei einem negativen Keimnachweis nicht verwertbar sind.

4.3 Therapie

Die einzeitige Wechseloperation ist ebenso wie der zweizeitige Wechsel ein aufwändiges und komplikationsträchtiges Verfahren, das den Aufwand beim aseptischen Wechsel oft übersteigt. Ursache hierfür sind die oft schlechten Weichteil- und knöchernen Verhältnisse, die Notwendigkeit des radikalen Débridements und die immer durchzuführende Entfernung allen Fremdmaterials, selbst wenn die Prothese fest knöchern integriert ist. Ausdruck dieser Tatsache ist zum einen die mit 181 Minuten sehr lange Operationsdauer und, dass zum anderen in immerhin 13 Fällen die intraoperative Fensterung des Femurs notwendig war. Auch in der Rate der intraoperativen Komplikationen, die mit 11 Prozent als relativ hoch einzustufen ist, spiegelt sich der operative Aufwand wieder. Dass in immerhin 32 Fällen eine Langschaftprothese implantiert werden musste, ist angesichts der Ergebnisse der radiologischen Defektklassifikationen nicht verwunderlich.

4.4 Therapieerfolg

Wie bereits erwähnt, lassen sich die publizierten Therapieerfolge der periprothetischen Infektion nur sehr unzureichend miteinander vergleichen. Schon hinsichtlich der Diagnosestellung gibt es teils große Unterschiede. In unsere Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, bei denen präoperativ ein Keimnachweis geführt werden konnte. Dieser Keimnachweis ist letztlich das einzige beweisende Kriterium für eine periprothetische Infektion und führt zu umso weniger falsch positiven Ergebnissen, je häufiger er durch prä- oder postoperative Proben bestätigt wird. Einige Autoren großer Publikationen machten die Diagnose der periprothetischen Infektion ebenfalls vom Vorhandensein eines mikrobiologischen Befundes allein abhängig [22, 60, 152, 158, 160]. In den meisten anderen Publikationen allerdings wurden auch andere Kriterien herangezogen, die alleine oder in Kombination für die Diagnosestellung ausreichten. Genannt seien hier insbesondere der histopathologische Nachweis einer Inflammation [154, 162, 168, 172, 173, 178], klinische Parameter wie das Vorhandensein einer Fistel [151, 156, 161, 162, 168, 172, 173, 178], der subjektive intraoperative Nachweis von Pus [148, 151, 162, 168, 178], erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins und der Blutsenkungsge-

schwindigkeit [168, 171], radiologische Auffälligkeiten wie z.B. Osteolysen [172, 173] und der positive Nachweis einer Leukozytenszintigraphie [156]. Diese Verbreiterung der diagnostischen Basis führt allerdings dazu, dass in den Publikationen bis zu 4 - 15% der Fälle als periprotetische Infektion diagnostiziert wurden, obwohl kein Keimnachweis gelang [153, 166, 168, 172, 173]. Hierdurch ist das Risiko, falsch positive Fälle in die Studien mit einzubeziehen, deutlich erhöht, und bessere Therapieergebnisse können vorgetäuscht werden.

Auch hinsichtlich der Definition des langfristigen Operationserfolges gibt es große Unterschiede. In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Fälle als Misserfolg gewertet, bei denen aufgrund eines Keimnachweises als einzig beweisendem Kriterium eine erneute Revision der Hüfte durchgeführt wurde oder bei gesichertem Keimnachweis eine konservative Therapie erfolgte. Ob es dabei zu einem Keimwechsel kam oder der gleiche Keim wieder nachgewiesen wurde, war hierbei unerheblich. Beides wurde als Misserfolg gewertet und damit potentiell die Erfolgsrate nach unten verschoben. Einige Autoren gingen hierbei ähnlich vor [22, 60, 152, 160, 166]. Die meisten anderen aber setzten zusätzlich andere Kriterien an, die wieder allein oder in Kombination den Misserfolg definierten. Hierbei gab es erneut klinische (z.B. lokale Infektzeichen, Schmerz) [151, 153, 158, 162, 167, 168, 172, 173, 178], radiologische [148, 153, 158, 167, 172, 173] und serologische Kriterien (z.B. erhöhte Entzündungswerte) [148, 153, 158, 167, 168, 172, 173], so dass im Vergleich zu den von uns angesetzten Kriterien die publizierten Erfolgsraten eher vermindert sein dürften.

Die Durchschnittliche Follow-Up-Zeit unserer Studie betrug 7,5 Jahre. Damit ist sie eine der Studien mit dem längsten Nachuntersuchungszeitraum. Studien, die die einzeitige Wechseloperation untersuchen, hatten Zeiträume von 1,3 bis 10 Jahren, wobei meist 4-5 Jahre betrachtet wurden. Nur Callaghan et al. mit 10 [58], Ure et al. mit 9,9 [59], Ruedelli et al. mit 8,6 [139] und Raut et al. mit 7,7 Jahren [142] hatten ein längeres Follow-Up. Von den Studien, die den zweizeitigen Wechsel untersuchen, hatten nur Biring et al. mit 12 [166], Kim et al. mit 10,4 [171] und Sanchez-Sotelo et al. mit 10 Jahren [162] längere Nachuntersuchungszeiträume. Das Follow-Up bewegte sich hier zwischen 2,8 und 12 Jahren, wobei meist Zeiträume von 4-6 Jahren untersucht wurden.

Aus unserem Patientenkollektiv waren zum Zeitpunkt des Studienendes 24 Patienten verstorben (3 davon im stationären Verlauf), von denen in allen Fällen die Todesursache

erhoben werden konnte, und 4 Patienten waren Lost to Follow Up. Diese Todesrate als eines der Hauptprobleme von retrospektiven Studien ist abhängig von der Follow-Up Zeit und dem Patientendurchschnittsalter. Sie war im Vergleich zur europäischen Normalpopulation nicht erhöht [179]. Auch verglichen mit anderen Studien war die Todesrate ähnlich. So berichten Biring et al. (Durchschnittsalter 64 Jahre) von einer Todesrate von 44% nach 12 Jahren [166], Hofmann (Durchschnittsalter 64) von 16% nach 6,3 Jahren und Rudelli (Durchschnittsalter 61) von 10% nach 8,6 Jahren. In vielen großen Studien wird die Todesrate allerdings gar nicht angegeben oder beträgt 0%, was für ein vorselektiertes Patientenkollektiv und damit verfälschte Ergebnisse sprechen kann [151, 162, 171].

Bezogen auf den Endpunkt „periprothetische Infektion“ mussten 12 Fälle als Misserfolg gewertet werden. Anhand der mithilfe der Kaplan-Meier-Methode durchgeführten Schätzung ergab dies eine Erfolgsrate von 90,7% nach einem Jahr, 88,6% nach 5 und 87,4% nach 7,5 Jahren. Auffällig hierbei ist, dass nach einem Jahr bereits die meisten Misserfolge aufgetreten waren, dass aber auch erst nach Jahren noch Infektrezidive vorkommen bzw. auffällig werden können. Diese Ergebnisse des Misserfolgszeitpunktes decken sich mit den Untersuchungen von Giulieri et al. [172] und Rudelli et al. [139]. Bei Sanchez-Sotelo et al. kam es hingegen erst deutlich verzögert zu den meisten Reinfekten [162], so dass Nachuntersuchungszeiträume von mindestens 5 Jahren für sinnvoll gehalten werden.

Andere Studien, die den einzeitigen Wechsel untersuchen, berichten von Erfolgsraten von 77 - 100% (Median 87%). Die Ergebnisse unserer Studie bewegen sich somit auf ähnlichem Niveau. Auffällig hierbei war, dass die schlechtesten Ergebnisse (Erfolgsrate 77 - 84%) eher große Fallzahlen umfassen (43 - 583 Fälle), dafür aber mindestens 15 Jahre alt sind [22, 124, 127, 132, 142], und die besten Ergebnisse (Erfolgsrate 92 - 100 %) mit kleinen Fallzahlen (15 - 37 Fälle) innerhalb der letzten 15 Jahre erreicht wurden [58, 59, 135, 138-140]. Ob sich hieraus insgesamt eine Verbesserung der Therapieergebnisse ableiten lässt, müsste Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein. Bei den großen Studien mit 100 oder mehr Fällen berichten Buchholz et al. von 77% Erfolgsrate [22], Elson von 90% [141], Raut et al. von 84% [142], Wroblewski von 91% [131] und Miley et al. von 86% [130]. Bei all diesen Studien wurde allerdings ein Kollektiv nachun-

tersucht, dass nicht wie in unserer Studie auf ein bestimmtes lokales Antibiotikum vorselektiert wurde.

Studien, die die zweizeitige Wechseloperation untersuchen, berichten von Erfolgsraten von 84 - 100% (Median 92%) und hatten damit im Vergleich zu der vorliegenden Studie ein leicht besseres Outcome. In den großen Studien mit mehr als 100 Fällen berichten Kim et al. von einer Erfolgsquote von 86 % [171], Sanchez et al. von 87,5% [162], Fitzgerald et al. von 88% [144], Hsieh et al. von 95,3% [151] und Stockley et al. von 87,7% [160]. Hierzu waren unsere Ergebnisse vergleichbar. Zu den Studien, die den zweizeitigen Wechsel untersuchen, ist noch zu bemerken, dass es sich im Gegensatz zu dem einzeitigen Wechsel bei diesem Verfahren um ein sehr heterogenes handelt. Zum einen unterscheiden sich die Zeiträume, in denen eine systemische Antibiotikatherapie (6 Wochen bis 1 Jahr) durchgeführt wird und der Zeitpunkt, zu dem die Reimplantation erfolgt (6 Wochen bis 1 Jahr), erheblich. Zum anderen ist die Art der lokalen Antibiotikatherapie (präformierter Spacer vs. handgeformter Zementspacer vs. Palacosketten) Gegenstand großer Diskussion. Zuletzt ist auch die Art der reimplantierten Prothese (zementiert vs. zementfrei) umstritten.

Wenige Studien liegen vor, bei denen ausschließlich Nachuntersuchungen anhand von Patienten erfolgten, die hinsichtlich ihrer lokalen Antibiotikatherapie mittels Vancomycin vorselektiert wurden. Kim et al. [171] untersuchte 258 Patienten im 10,4 Jahresverlauf nach zweizeitiger Wechseloperation, bei denen immer und damit unabhängig von der Keimlage 6g Vancomycin dem Knochenzement als Spacer beigefügt wurde. Die Reimplantation erfolgte hierbei zementfrei. Er erreichte damit Erfolgsraten von 85%. Die Arbeitsgruppe um Taggart (33 Fälle, 5,5 Jahre Follow-Up, zweizeitiges Vorgehen) [149] verfuhr ähnlich, führte die lokale Antibiotikatherapie mittels Vancomycin allerdings zielgerichtet bei einem dem unseren ähnlichen Problemkeimkollektiv durch, womit er eine Erfolgsrate von 96% erreichte. Takigami et al. (8 Fälle, 4,1 Jahre Follow-Up) [170] publizierte eine Heilungsrate von 100%, nachdem er beim zweizeitigen Wechsel mit Vancomycin augmentierte Hydroxylapatitblocks als Spacer verwendete. Buttarò et al. (30 Fälle, 2,8 Jahre Follow-Up) [153] verwendete mit Vancomycin getränkten Fremdknochen bei der Reimplantation des zweizeitigen Wechsels mit einer Erfolgsrate von 96,7%. Bei Winkler et al. (37 Fälle, 4,4 Jahre Follow-Up) [140] kam Vancomycin imprägnierter Fremdknochen beim einzeitigen Wechsel zur Anwendung, um zementfrei reimplantieren zu können. Er erreichte dabei Heilungsraten von 92%.

Auch wenn die Patienten in dieser Studie nicht hinsichtlich ihres Keimspektrums selektiert wurden, so kam doch aufgrund des Vancomycins als Selektionskriterium ein grampositives Problemkeimkollektiv zu Stande. Neben der bereits oben erwähnten Studie von Taggart et al. führten wenige andere Autoren Studien anhand von grampositiven Problemkeimen durch. Parvizi et al. (42 Fälle, 4,8 Jahre Follow-Up) [169] berichtet von einer Erfolgsrate von 75% und Lim et al. (37 Fälle, 4,4 Jahre Follow-Up) [177] von einer Rate von 78% nach zweizeitigem Wechsel bei einer periprothetischen Infektion mit Methicillin-resistenten Staphylokokken. Kordelle et al. (20 Fälle, Follow-Up 1,3 Jahre) [137] untersuchte periprothetische Infektionen mit Methicillin-resistentem Staphylococcus aureus beim einzeitigen Wechsel und kam hierbei nur auf Erfolgsraten von 61%.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Untersuchungen der Erfolgsrate der vorliegenden Arbeit im Vergleich mit anderen Studien, die den einzeitigen Wechsel als auch den zweizeitigen Wechsel als auch die lokale Anwendung von Vancomycin zum Thema haben, vergleichbare Ergebnisse liefern.

Bei 7 Patienten kam es zu einer aseptischen Lockerung oder Implantatversagen, weswegen eine Wechseloperation an Pfanne- und/oder Schaft durchgeführt werden musste. Für den kombinierten Endpunkt „periprothetische Infektion oder aseptischer Wechsel“ ergaben sich hierbei in der Kaplan-Meier-Schätzung Erfolgsraten von 90,4% nach 1, 85,4% nach 5 und 80,6% nach 7,5 Jahren. Aufgrund der Tatsache, dass zum Nachuntersuchungszeitpunkt nur in seltenen Fällen Röntgenbilder vorlagen, besteht die Möglichkeit, dass die eigentliche Lockerungsrate allerdings höher ist. Wie zu erwarten war, traten die Lockerungen vor allem in den letzten Jahren des Follow-Up auf.

Bei anderen Studien, die Lockerungsraten nach einzeitiger Wechseloperation beobachteten, betrug die Lockerungsrate 0 - 15% [60, 139, 140]. Bei denen, die die zweizeitige Wechseloperation nachuntersuchten, lag die Lockerungsrate bei 0 - 10,4% [146, 149, 152, 157, 159, 161, 162, 165-171]. In den meisten Publikationen allerdings wird die Lockerungsrate überhaupt nicht erwähnt. Von den großen und vom Follow-Up-Zeitraum ähnlichen Studien berichten Kim et al. von 10,4%, Sanchez-Sotelo et al. von 7,7% und Biring et al. von 4% Lockerungsrate. Sie bewegte sich also auf ähnlichem Niveau wie die hier vorgestellten Ergebnisse.

21 Patienten erlitten im Verlauf Luxationen, weswegen in 9 Fällen Revisionen durchgeführt werden mussten. Diese Rate lag im Vergleich zu den übrigen Publikationen, die

auf die Luxationsrate eingehen und von Raten von 3 - 25% berichten [57, 138, 147, 152, 162, 164, 165, 177], relativ hoch. Ursache hierfür kann zum einen die im Vergleich zu anderen Studien höhere Anzahl an Voroperationen sein. Zum anderen kann auch das in unserem Hause durchgeführte radikale Débridement verantwortlich sein.

Die Rate der allgemeinen peri- und postoperativen Komplikationen bewegte sich auf ähnlichem Niveau wie in den übrigen Studien. Gleiches gilt für die Rate der perioperativen Mortalität.

Als weiteres Maß für den Operationserfolg kann das klinische Outcome mithilfe des Harris Hip Scores bzw. des Oxford Hip Scores quantifiziert werden. Insbesondere das postoperative funktionelle Ergebnis und weniger auch der Schmerz werden hierbei umso schlechter beschrieben, je länger das Follow-Up und je älter das untersuchte Patientengut ist [180]. Des Weiteren ist der postoperative HHS auch umso schlechter, je niedriger der präoperative Wert war.

Bei dieser Studie ergaben sich folgende Limitationen. Der Harris Hip Score konnte präoperativ zwar in 99 Fällen erhoben werden. Da viele Patienten postoperativ aber nur anhand eines Fragebogens im Briefkontakt bzw. mittels Telefonat befragt wurden, konnten nur die Teilscores Schmerz und Funktion bestimmt werden. Sie machen zusammen zwar 91% des Scores aus. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist aber dennoch schwierig. Der Oxford Hip Score hingegen konnte nur im Follow-Up erhoben werden. Insofern ist ein Vergleich zum präoperativen Zustand nicht möglich.

Der niedrige präoperative Harris Hip Score von im Median 30 Punkten (Range 3 - 100) zeigt die enormen Auswirkungen der periprothetischen Infektion auf die Lebensqualität der Patienten. Die bei uns ermittelten Werte sind hierbei niedriger als die in anderen Publikationen, in denen präoperative Scores von 34-53 Punkten ermittelt wurden [147, 148, 155, 161, 171]. Die von uns ermittelten Teilscores für Schmerz betragen im Median 10, für Funktion 12, für Deformität 3 und für Bewegungsausmaß 4 Punkte.

Die zum letzten Follow-Up erhobenen Teilscores des HHS betragen im Median 40 Punkte für Schmerz und 29,5 Punkte für Funktion bei einem Durchschnittsalter der Patienten von 75,6 Jahren. Hieraus resultiert ein möglicher Gesamt-HHS von 69,5 - 78,5 Punkten. Betrachtet man aber die Tatsache, dass die präoperativen Teilscores für Deformität und Bewegungsausmaß zusammen 7 von 9 möglichen Punkten erzielten, ist der postoperative Gesamt-HHS vermutlich eher in der Nähe der 78,5 Punkte anzusie-

deln. Die Verbesserungen der Teilscores im Vergleich zu den präoperativen Werte waren signifikant. Auffällig ist aber, dass sich insbesondere der Teilscore für Schmerz verbessert hat.

Andere Studien berichten von einem postoperativen HHS von 70 - 98 Punkten [63, 146-148, 156, 161, 162, 168, 171, 173, 174], wobei in vielen Fällen jüngere Patienten mit kürzerem Follow-Up untersucht wurden. Große Studien mit ähnlicher Laufzeit wie Sanchez-Sotelo et al. mit einem HHS von 70 Punkten bei einem Follow-Up von 10 Jahren und einem Durchschnittsalter von 76 Jahren [162] brachten ähnliche Ergebnisse zutage wie unsere Studie. Oussedik et al. und De Man et al. fanden anhand eines relativ kleinen Patientengutes für den einzeitigen Wechsel im Vergleich zum zweizeitigen Wechsel bessere postoperative Scores heraus (88 vs. 77,5 Punkte bzw. 84 vs. 80 Punkten) [173, 174]. Diese wurden in unserer Studie nicht erreicht.

Der durchschnittliche Oxford Hip Score betrug in der vorliegenden Arbeit 34,9 von 48 Punkten, welches nach Kalairajah ein gutes Ergebnis ist [120]. 13,9 % der Patienten hatten hierbei ein schlechtes Ergebnis. Die einzige Publikation, in der ebenfalls der OHS erhoben wurde, ist von Biring et al. [166]. Dessen Untersuchung erfolgte anhand eines Patientenkollektives von 99 Fällen bei einem Follow-Up von 12 Jahren und erbrachte einen durchschnittlichen OHS von 35,5 Punkten.

4.5 Therapiesicherheit

Gefürchtete Nebenwirkung der Antibiotikatherapie mittels Vancomycin ist die Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die sich mittels Serum-Kreatinin und glomerulärer Filtrationsrate sowie deutlich eingeschränkter mittels des Serum-Harnstoffes quantifizieren lässt [122]. In der systemischen Vancomycintherapie wird eine Nierendysfunktion in 7,8% bei jüngeren und 18,9% bei älteren Patienten beobachtet [181]. Diese Nephrotoxizität tritt besonders häufig auf, wenn Vancomycin in Kombination mit Gentamicin gegeben wird [182], was für die lokale Antibiotikatherapie in allen hier betrachteten Fällen zutrifft.

Bei der Auswertung des postoperativen Kreatininverlaufes fiel zunächst auf, dass es sowohl im Gesamtkollektiv als auch in jeder hier untersuchten Untergruppe am 1. - 2. postoperativen Tag (in der Untergruppe Vanco 3-4 zusätzlich auch am 3. - 5. Tag) zu

einem im Vergleich zu den präoperativen Werten signifikanten Abfall des Kreatininspiegels, begleitet von einem signifikanten Anstieg der GFR, kam. In der Gesamtgruppe betrug dieser Abfall 0,1 mg/dl, woraus ein Anstieg der errechneten GFR von 27 ml/min resultierte. Da Gentamicin und Vancomycin in höchster Konzentration am 1. postoperativen Tag aus dem Zement ausgelöst werden und zu höchstens lokalen Wirkstoffkonzentrationen führen [81, 98], ist dieser Effekt umso verwunderlicher. Publikationen hierzu beschrieben im Gegensatz hierzu eher postoperativ unveränderte Kreatininwerte [183]. Es könnten Verdünnungseffekte durch die Volumensubstitution oder ein frühpostoperativ gestörter muskulärer Metabolismus durch die Immobilisation postuliert werden, wodurch die Aussagekraft des Kreatinins zu diesem Zeitpunkt deutlich eingeschränkt wäre. Zu den Zeitpunkten 3-5 und 6-10 gab es keine weiteren signifikanten Veränderungen von Kreatinin und GFR. Zum Zeitpunkt 11-20 hingegen kam es in der Gesamtgruppe zu einem signifikanten Anstieg des Serumkreatinins um 0,1 mg/dl bzw. zu einem Abfall der GFR um 6 ml/min. Dass ausschließlich in der Gruppe, die Vancomycin oder Gentamicin auch systemisch erhalten hat, die gleiche Tendenz (signifikanter Anstieg des Crea um 0,2 mg/dl bzw. Abfall der GFR um 10 ml/min) vorhanden war, kann darauf hindeuten, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion zu diesem Zeitpunkt bedingt ist durch die begleitende systemische und nicht durch die lokale Antibiotikatherapie. Der ebenfalls zu diesem Zeitpunkt signifikante Anstieg des Kreatinins in der Gruppe „plus weitere AB“ führte nicht zu einem signifikanten Abfall der GFR.

Beim Vergleich der verschiedenen Gruppen miteinander fiel zunächst auf, dass die präoperativen Werte von Kreatinin und GFR sich nicht voneinander unterschieden. Somit scheinen die Gruppen der gleichen Grundgesamtheit anzugehören.

Beim Vergleich der nach Art der lokalen Antibiotikatherapie differenzierten Gruppen gab es nur zum Zeitpunkt 1-2, der wie oben erwähnt eine eingeschränkte Aussagekraft haben könnte, signifikante Unterschiede hinsichtlich Kreatinin- und GFR-Differenz (Kreatinin-Differenz in der Gruppe „Vanco/Genta lokal“ um 0,1 mg/dl und GFR-Differenz um 19,0 ml/min besser). Hinsichtlich der Absolutwerte von Kreatinin und GFR gab es zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede.

Beim Vergleich der nach Menge des lokal applizierten Vancomycins differenzierten Gruppen gab es keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen „Vanco 3-4g“ und „Vanco 5-7,5g“. Zwischen den Gruppen „Vanco 3-4g“ und „Vanco 8-12g“ gab es

für letztere Gruppe zum Zeitpunkt 1-2 signifikant bessere Werte für GFR (Δ 32,9 ml/min) und GFR-Differenz (Δ 20,4 ml/min) bzw. zum Zeitpunkt 6-10 zu einer signifikant schlechteren Kreatinindifferenz (Δ 0,2 mg/l). Zwischen den Gruppen „Vanco 5-7,5g“ und „Vanco 8-12g“ gab es nur zum Zeitpunkt 1-2 für die Gruppe „Vanco 8-12g“ signifikant bessere Werte für GFR (Δ 34,8 ml/min) und GFR-Differenz (Δ 20,9 ml/min)

Beim Vergleich der nach Art der systemischen Antibiotikatherapie differenzierten Gruppen gab es bis auf eine zum Zeitpunkt 11-20 schlechtere Kreatinindifferenz (Δ 0,2 mg/dl) in der Gruppe, die auch systemisch Vancomycin erhalten hatte, keine signifikanten Unterschiede.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich im untersuchten Patientenklientel weder für die Art der lokalen Antibiotikatherapie noch für die Menge des lokal applizierten Vancomycins ein nennenswerter Einfluss auf die Nierenparameter nachweisen lässt. Im Gegensatz hierzu gibt es Hinweise, dass für die Verschlechterung der Nierenfunktion im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt 11-20 die systemische Antibiotikatherapie mittels Vancomycin oder Gentamicin verantwortlich ist, wobei im Vergleich zu der Gruppe, die eine andere systemische Antibiotikatherapie erhalten hat, sich ein signifikanter Unterschied nur für die Kreatinindifferenz und nicht für die GFR-Differenz nachweisen ließ.

Betrachtet man die postoperative Beeinträchtigung der Nierenfunktion anhand der RIFLE-Klassifikation, so wurden im Gesamtkollektiv 14 Fälle als Risk, sechs Fälle als Injury und zwei Fälle als Failure klassifiziert. Im Vergleich der verschiedenen Gruppen gab es hinsichtlich der Wahrscheinlichkeiten für Risk, Injury oder Failure keine signifikanten Unterschiede. Eine negative Beeinflussung der Nierenfunktion durch die Art der lokalen Antibiotikatherapie bzw. die Menge des lokalen Vancomycins ist somit höchst unwahrscheinlich. Allerdings konnte auch durch die systemische Antibiotikatherapie mittels Vancomycin bzw. Gentamicin wider Erwarten kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Nierenschädigung nachgewiesen werden, obwohl hierdurch deutlich höhere Serumkonzentrationen der Antibiotika erreicht werden. Ursache hierfür kann sein, dass bei Patienten, die Vancomycin oder Gentamicin systemisch erhalten, durch regelmäßige Serumspiegelbestimmungen einem Entgleisen dieser Werte und damit einer Schädigung der Niere durch Anpassung der Antibiotikagaben frühzeitig entgegen gesteuert werden kann.

Von den sechs Fällen, die als Injury klassifiziert wurden, kam es in zwei Fällen zu einer spontanen Remission im stationären Verlauf, bei drei weiteren Fällen normalisierte sich die Nierenfunktion frühzeitig poststationär. In dem verbliebenen Fall ging die Verschlechterung der Nierenfunktion einher mit Pneumonie und folgender Sepsis, die letztlich zum Tod der Patientin führte. Von den zwei Fällen, die als Failure klassifiziert wurden, kam es in einem Fall zu einer kompletten Remission der Nierenretentionsparameter im stationären Verlauf. Der andere Fall betraf eine Patientin mit vorbestehender Leberinsuffizienz (Child-Pugh Stadium B [184]), bei der sich nach einer aufgrund einer postoperativen Infektpersistenz notwendigen Weichteilrevision ein akutes Nierenversagen einstellte, welches sich nach Verlegung der Patientin in eine nephrologische Abteilung normalisierte. Ein hepatorenales Syndrom als Ursache für die Nierenschädigung ist hierbei wahrscheinlich [185]. In allen Fällen, bei denen es zu einer Remission der Nierenwerte kam, geschah dies, ohne dass der Knochenzement operativ entfernt wurde. Dieses macht die lokale Antibiotikatherapie als Ursache noch unwahrscheinlicher, obwohl in den meisten Fällen bis auf den perioperativen Blutverlust, die systemische Antibiotikatherapie und die häufig durchgeführte Analgesie mittels nichtsteroidalen Antirheumatika keine anderen nephrotoxischen Noxen identifiziert werden konnten.

Die hier erhobenen Ergebnisse decken sich mit einer Reihe von Publikationen. Für die Freisetzung von Gentamicin aus PMMA-Ketten wurden bereits 1986 in einer Pharmakokinetikstudie keine nephrotoxischen Nebenwirkungen gefunden [186]. Auch in einer Pharmakokinetikstudie, die die Freisetzung von Vancomycin aus Knochenzement nach Primärimplantation einer Hüfttotalendoprothese untersuchte, wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Die Vancomycinkonzentration im Blut blieb hierbei bei sehr hohen lokalen Wirkspiegeln zu allen Zeitpunkten unterhalb von 3mg/l [100] und damit deutlich unter dem für die Nephrotoxizität verantwortlich gemachten Talspiegel von 20 mg/l [187, 188]. In einer anderen Studie wurden bei lokalen Wirkspiegeln von 1528 mg/l und Blutkonzentrationen von maximal 1,6 mg/l ebenfalls keine Nebenwirkungen observiert [189]. Gleiches gilt für eine Publikationen, bei der sehr hohe Dosen von Vancomycin (10,5g) und Gentamicin (12,5g) dem Zement beim zweizeitigen Wechsel am Knie zugefügt wurden [190]. Auch bei Bertazzoni Minelli et al. [97] wurden bei weitem keine nephrotoxischen Talspiegel im Blut erreicht. In einer Studie, die die Freisetzung von Vancomycin aus imprägnierten Knochenallografts untersuchte, wurden bei lokalen Vancomycinfreisetzungen von 1400 mg/l und Blutkonzentrationen unterhalb der Nachweis-

grenze ebenfalls keine Fälle von Nephrotoxizität observiert [99]. Gemein ist all diesen Publikationen allerdings die niedrige Fallzahl.

Demgegenüber stehen Einzelfallbeschreibungen, bei denen es unter einer lokalen Antibiotikatherapie zu einem akuten Nierenversagen gekommen ist. Van Raaij et al. [191] und Curtis et al. [88] beschrieben jeweils einen Fall, bei dem es beim zweizeitigen Wechsel am Knie unter der lokalen Anwendung von Aminoglycosiden zu einer Nierenschädigung kam. Beweise für die Verantwortlichkeit der lokalen Antibiotikatherapie wurden allerdings nicht geführt. In der Publikation von Patrick et al. [192] werden zwei Fälle von akutem Nierenversagen im Rahmen einer zweizeitigen Wechseloperation unter Verwendung von Vancomycin und Aminoglycosiden als lokalen Therapeutika genannt. Auffällig war bei diesen Fällen das späte Auftreten der Komplikation (160 und 40 Tage post operationem), die hohe lokale Dosis der Antibiotika und die jeweils hohe Zahl zuvor durchgeführter Revisionsoperationen ohne Wechsel des Spacers. In beiden Fällen wurden Blutspiegel des Aminoglycosids oberhalb der für die Nephrotoxizität verantwortlichen Schwellendosis von 2 mg/l gemessen, die sich nach Spacerexplantation wieder rasch normalisierten. Bei einem Patienten wurden nur minimale Vancomycinspiegel gemessen, beim anderen eine systemische Antibiotikatherapie mit Vancomycin parallel durchgeführt, sodass von den Autoren der Studie ausschließlich das Aminoglycosid und nicht das lokal applizierte Vancomycin für die Entwicklung des Nierenversagens verantwortlich gemacht wird. In einem weiteren Fall wird beim zweizeitigen Wechsel am Knie die lokale Anwendung von Gentamicin und Vancomycin für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens verantwortlich gemacht, obwohl nur sehr niedrige Serumkonzentrationen beider Antibiotika gemessen wurden [193]. In allen beschriebenen Fällen war das akute Nierenversagen voll reversibel.

Bei der einzeitigen Wechseloperation gibt es hinsichtlich der Nephrotoxizität von Vancomycin im Knochenzement bislang keine Publikationen. Probleme in der Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien ergeben sich insbesondere auch durch die unterschiedliche Konzentration und Kombination der lokal applizierten Antibiotika sowie durch die Verwendung verschiedener Zementtypen. Des Weiteren wird die Nephrotoxizität sehr unterschiedlich definiert.

4.6 Limitationen der Studie

Neben den typischen Problemen, die sich durch das Studiendesign retrospektiver Studien ergeben, müssen einige zusätzliche Limitationen an dieser Arbeit genannt werden. Bei der Untersuchung des Therapieerfolges sind hier insbesondere die Definition der periprothetischen Infektion und die Erfolgsdefinition zu hinterfragen. Bei der Definition der periprothetischen Infektion wurde ausschließlich auf einen positiven präoperativen Keimnachweis zurückgegriffen. Fehlerquellen hierbei sind die Tatsache, dass teilweise in anderen Laboren durchgeführte Keimnachweise Verwendung fanden und dass weder die präoperativen Entzündungsparameter noch präoperative histopathologische Untersuchungen zur Definition mit herangezogen wurden. Des Weiteren wurden Patienten nicht von der Studie ausgeschlossen, bei denen die präoperative Mikrobiologie nicht intraoperativ bestätigt wurde, wodurch das Risiko falsch positiver Fälle erhöht ist. Confounder bei der Erfolgsdefinition sind, dass Entzündungsparameter zum Nachuntersuchungszeitpunkt keine Berücksichtigung fanden und dass zum Beweis des Nichtvorhandenseins einer Infektpersistenz zu diesem Zeitpunkt Gelenkpunktionen hätten durchgeführt werden müssen, was allerdings ethisch nicht vertretbar war. Zu erwähnen ist auch, dass bei der Frage nach einer Prothesenlockerung aufgrund nur spärlich vorhandener radiologischer Untersuchungen zum Nachuntersuchungszeitpunkt nur Fälle als Misserfolg gewertet wurden, bei denen ein Prothesenwechsel stattfand. Ein weiteres Problem ergibt sich aus der durch Patientenalter und langen Follow-Up-Zeit bedingten hohen Todesrate der Patienten, bei denen hinsichtlich der Frage nach einer Infektpersistenz auf Sekundärquellen zurückgegriffen werden musste.

Bei der Untersuchung der klinischen Scores ist zu kritisieren, dass vom HHS zum Nachuntersuchungszeitpunkt nur Teilscores erhoben werden konnten und dass zum anderen der OHS präoperativ gar nicht erhoben wurde. Hierdurch war der Vergleich prä- zu postoperativ nur eingeschränkt möglich.

Auch bei der Untersuchung der Nierenfunktion müssen Kritikpunkte genannt werden. So konnte zum einen nur eine mittels MDRD-Formel geschätzte GFR Verwendung finden, und 24h Urinbestimmungen wurden gar nicht durchgeführt. Zum anderen wurde keine Kontrollgruppe untersucht, bei der Vancomycin weder systemisch noch lokal zur Anwendung kam, so dass nur die verschiedenen Subgruppen miteinander verglichen werden konnten.

4.7 Schlussfolgerung

Die Zugabe von Vancomycin zum Knochenzement hat sich in dieser Studie als erfolgreiches und sicheres Verfahren im einzeitigen septischen Hüftendoprothesenwechsel gezeigt. Unter Berücksichtigung der Limitationen der Studie kann daher eine Empfehlung für den klinischen Alltag auf dem Boden dieser Daten ausgesprochen werden, obwohl zur abschließenden Beurteilung prospektiv randomisierte klinische Studien sinnvoll wären.

5 Zusammenfassung

Die periprothetische Infektion der Hüfte ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Endoprothetik. Therapeutisch ist die einzeitige Wechseloperation unter Verwendung von Antibiotika augmentiertem Knochenzement ein seit Jahrzehnten etabliertes Verfahren. Ein großes Problem in der Behandlung stellt die zunehmende Anzahl an multiresistenten grampositiven Erregern dar, die die Beimengung von Vancomycin zum PMMA notwendig machen. Gefürchtete Nebenwirkung des Vancomycins ist die Nephrotoxizität.

Ziel dieser Arbeit war zu untersuchen, ob die Verwendung von Vancomycin augmentiertem Knochenzement bei der einzeitigen Wechseloperation in der Therapie der periprothetischen Infektion der Hüfte ein erfolgreiches und hinsichtlich nephrotoxischer Nebenwirkungen sicheres Therapiekonzept ist.

Hierzu wurden in diese retrospektive Studie 100 konsekutive Fälle eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Dezember 1999 bis Dezember 2001 einer einzeitigen septischen Wechseloperation in der ENDO-Klinik Hamburg unterzogen haben und bei denen keimgerecht Vancomycin als lokales dem PMMA beigefügten Antibiotikum zur Anwendung kam. Die periprothetische Infektion war dabei über einen präoperativen Keimnachweis definiert.

Besonderes Augenmerk wurde auf die Auswertung der prä-, intra- und postoperativen Mikrobiologie sowie der lokalen und systemischen Antibiotikatherapie gelegt. Nachuntersucht wurden die Patienten mittels Fragebogen und Telefonprotokoll. Bei der Beurteilung des langfristigen Therapieerfolges, also der Infektfreiheit, wurden Fälle als Misserfolg gewertet, wenn Revisionen oder antibiotische Suppressionstherapien aufgrund erneuter/persistierender Infektion durchgeführt werden mussten oder wenn klare lokale Infektzeichen zum Nachuntersuchungszeitpunkt vorlagen. Als weiteres Kriterium des Therapieerfolges wurden sekundär auch Patienten als Misserfolg gewertet, wenn Revisionen aufgrund einer aseptischen Lockerung notwendig waren. Die klinische Funktion der Hüfte wurde mit Hilfe des Harris Hip Score und Oxford Hip Score erfasst und analysiert.

Zur Untersuchung der potentiellen Nephrotoxizität wurden das Kreatinin und die mittels MDRD-Formel errechnete GFR zum prä- und zu vier postoperativen Zeitpunkten ausgewertet und die Absolutwerte sowie prä-/post Differenzen verglichen. Aus dem Gesamtkollektiv wurden des Weiteren Teilkollektive miteinander verglichen, die nach Art der lokalen Antibiotikatherapie, Menge des lokalen Vancomycins bzw. nach Art der systemischen Antibiotikatherapie gruppiert waren. Zur Quantifizierung der postoperativen Nierenschädigung erfolgte eine Einteilung nach der RIFLE-Klassifikation, wobei auch hier die oben beschriebenen Teilkollektive miteinander verglichen wurden.

Das Patientenkollektiv bestand aus 48 Frauen und 52 Männern mit einem Altersmedian von 70 Jahren. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Staphylokokken (präoperativ 63, intraoperativ 67 Fälle) gefolgt von Enterokokken (22 bzw. 20 Fälle) und Corynebakterien (11 bzw. 4 Fälle).

Die Follow-Up-Zeit betrug im Mittel 7,5 Jahre (5,8 - 10,2 J.). Hiernach betrug die Erfolgsrate bezüglich der Infektausheilung 87,4%. Die Reinfekte traten 9 Mal innerhalb des ersten postoperativen Jahres auf. In 7 Fällen wurden durchschnittlich 3,8 Jahre postoperativ aseptische Wechsel durchgeführt, so dass die kombinierte Erfolgsrate 80,6% betrug.

Der präoperative HHS betrug 36,4 Punkte. Bei den Teilscores Schmerz und Funktion kam es hierbei zum Follow-Up Zeitpunkt zu einem signifikanten Anstieg um 18,5 bzw. 14,5 Punkte. Der OHS betrug zum Nachuntersuchungszeitpunkt 34,9 Punkte.

Bei der Untersuchung der Nierenfunktion fiel auf, dass es im Gesamtkollektiv zum ersten Entnahmezeitpunkt (1-2 Tage postoperativ) zu einem signifikanten Kreatininabfall um 0,1 mg/dl entsprechend einem Anstieg der GFR um 27,1 ml/min und zum vierten Entnahmezeitpunkt (11-20 Tage postoperativ) zu einem signifikanten Kreatininanstieg um 0,1 mg/dl entsprechend einem Abfall der GFR um 5,6 ml/min kam. Beim Vergleich der verschiedenen Teilkollektive fiel auf, dass sich der Abfall des Kreatinins zum ersten Zeitpunkt bei allen Gruppen wiederfindet, wohingegen sich der Anstieg des Kreatinins zum vierten Entnahmezeitpunkt ausschließlich bei dem Kollektiv, das auch Vancomycin und/oder Gentamicin systemisch erhalten hatte, signifikant reproduzieren ließ (Kreatinin Anstieg 0,2 mg/dl). Nach der RIFLE-Klassifikation wurden 14 Fälle im postoperativen Verlauf als Risk, 6 als Injury und 2 als Failure eingeteilt. Beim Vergleich der verschiedenen Gruppen gab es hierbei keine signifikanten Häufungen.

Im Vergleich zu anderen Publikationen, die die ein- oder zweizeitige Wechseloperation untersuchen, umfasst diese Studie ein großes Patientenkollektiv mit langem Follow Up. Die Erfolgsrate hinsichtlich der Infektausheilung ist ähnlich hoch wie in anderen Studien, die den einzeitigen Wechsel (Median 87%) untersuchen und etwas schlechter als die publizierten Ergebnisse zum zweizeitigen Wechsel (Median 92%). Die aseptische Lockerungsrate deckt sich mit anderen Studien. Gleiches gilt auch für die Verbesserung der klinischen Scores. Zu erwähnen ist allerdings für alle Parameter die schlechte Vergleichbarkeit der verschiedenen Daten.

Der frühpostoperative Abfall des Kreatinins lässt sich nicht mit der lokalen und systemischen Antibiotikatherapie erklären. Für den spätpostoperativen Anstieg des Kreatinins kann am ehesten die systemische und nicht die lokale Antibiotikatherapie verantwortlich gemacht werden, was sich mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen deckt. Insofern kann hinsichtlich Therapieerfolg und Therapiesicherheit eine Empfehlung für das untersuchte Verfahren ausgesprochen werden.

Bibliografie

1. Wessinghage, D., [*Themistocles Gluck. 100 years artificial joint replacement*]. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 1991. **129**(5): p. 383-8.
2. Fischer, L.P., et al., [*The first total hip prostheses in man (1890 - 1960)*]. Hist Sci Med, 2000. **34**(1): p. 57-70.
3. Wiles, P., *The surgery of the osteoarthritic hip*. Br J Surg, 1958. **45**(193): p. 488-97.
4. Semlitsch, M. and H.G. Willert, *Implant materials for hip endoprotheses: old proofs and new trends*. Arch Orthop Trauma Surg, 1995. **114**(2): p. 61-7.
5. Charnley, J., *The Bonding of Prostheses to Bone by Cement*. J Bone Joint Surg Br, 1964. **46**: p. 518-29.
6. Charnley, J., *Surgery of the hip-joint: present and future developments*. Br Med J, 1960. **1**(5176): p. 821-6.
7. Mulroy, R.D., Jr. and W.H. Harris, *The effect of improved cementing techniques on component loosening in total hip replacement. An 11-year radiographic review*. J Bone Joint Surg Br, 1990. **72**(5): p. 757-60.
8. Berry, D.J., et al., *Minimally invasive total hip arthroplasty. Development, early results, and a critical analysis. Presented at the Annual Meeting of the American Orthopaedic Association, Charleston, South Carolina, USA, June 14, 2003*. J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-A**(11): p. 2235-46.
9. Glassman, A.H., *Exposure for revision: total hip replacement*. Clin Orthop Relat Res, 2004(420): p. 39-47.
10. Learmonth, I.D., C. Young, and C. Rorabeck, *The operation of the century: total hip replacement*. Lancet, 2007. **370**(9597): p. 1508-19.
11. Cramer, J., A. Ekkernkamp, and P.A. Ostermann, [*The infected endoprosthesis with the example of the hip joint endoprosthesis. An increasing danger to patient and society*]. Z Arztl Fortbild Qualitatssich, 2001. **95**(3): p. 195-201.
12. Darouiche, R.O., *Treatment of infections associated with surgical implants*. N Engl J Med, 2004. **350**(14): p. 1422-9.
13. Lidwell, O.M., et al., *Ultraclean air and antibiotics for prevention of postoperative infection. A multicenter study of 8,052 joint replacement operations*. Acta Orthop Scand, 1987. **58**(1): p. 4-13.

14. Spangehl, M.J., et al., *Diagnosis of infection following total hip arthroplasty*. Instr Course Lect, 1998. **47**: p. 285-95.
15. Blom, A.W., et al., *Infection after total hip arthroplasty. The Avon experience*. J Bone Joint Surg Br, 2003. **85(7)**: p. 956-9.
16. Lidwell, O.M., et al., *Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study*. Br Med J (Clin Res Ed), 1982. **285(6334)**: p. 10-4.
17. Salvati, E.A., et al., *Infection rates after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air-flow system*. J Bone Joint Surg Am, 1982. **64(4)**: p. 525-35.
18. Brown, A.R., G.J. Taylor, and P.J. Gregg, *Air contamination during skin preparation and draping in joint replacement surgery*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78(1)**: p. 92-4.
19. Ericson, C., L. Lidgren, and L. Lindberg, *Cloxacillin in the prophylaxis of postoperative infections of the hip*. J Bone Joint Surg Am, 1973. **55(4)**: p. 808-13, 843.
20. Buchholz, H.W. and H.D. Gartmann, *[Infection prevention and surgical management of deep insidious infection in total endoprosthesis]*. Chirurg, 1972. **43(10)**: p. 446-53.
21. Buchholz, H.W. and H. Engelbrecht, *[Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]*. Chirurg, 1970. **41(11)**: p. 511-5.
22. Buchholz, H.W., et al., *Management of deep infection of total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1981. **63-B(3)**: p. 342-53.
23. Costerton, J.W., G.G. Geesey, and K.J. Cheng, *How bacteria stick*. Sci Am, 1978. **238(1)**: p. 86-95.
24. Zimmerli, W., et al., *Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model*. J Infect Dis, 1982. **146(4)**: p. 487-97.
25. Konig, D.P., et al., *Adherence to and accumulation of S. epidermidis on different biomaterials due to extracellular slime production. In vitro comparison of a slime-producing strain (Rp 62 A) and its isogenic slime negative mutant (M7)*. Zentralbl Bakteriolog, 1999. **289(3)**: p. 355-64.
26. Gristina, A.G. and J.W. Costerton, *Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection*. Orthop Clin North Am, 1984. **15(3)**: p. 517-35.

27. Gristina, A.G., *Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration*. Science, 1987. **237**(4822): p. 1588-95.
28. Costerton, J.W., P.S. Stewart, and E.P. Greenberg, *Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections*. Science, 1999. **284**(5418): p. 1318-22.
29. Emslie, K.R. and S. Nade, *Acute hematogenous staphylococcal osteomyelitis. A description of the natural history in an avian model*. Am J Pathol, 1983. **110**(3): p. 333-45.
30. Norden, C.W., *Experimental osteomyelitis. I. A description of the model*. J Infect Dis, 1970. **122**(5): p. 410-8.
31. Steckelberg, J.M. and D.R. Osmon, *Prosthetic Joint Infections*, in *Infections associated with indwelling medical devices*, A.L. Bisno and F.A. Waldvogel, Editors. 2000, American Society for Microbiology: Washington, DC. p. 173 - 209.
32. Pandey, R., A.R. Berendt, and N.A. Athanasou, *Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service*. Arch Orthop Trauma Surg, 2000. **120**(10): p. 570-4.
33. Lew, D.P. and F.A. Waldvogel, *Osteomyelitis*. N Engl J Med, 1997. **336**(14): p. 999-1007.
34. Tsukayama, D.T., R. Estrada, and R.B. Gustilo, *Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections*. J Bone Joint Surg Am, 1996. **78**(4): p. 512-23.
35. Zimmerli, W. and P.E. Ochsner, *Management of infection associated with prosthetic joints*. Infection, 2003. **31**(2): p. 99-108.
36. Glynn, M.K. and J.M. Sheehan, *An analysis of the causes of deep infection after hip and knee arthroplasties*. Clin Orthop Relat Res, 1983(178): p. 202-6.
37. Schafroth, M., W. Zimmerli, and P.E. Ochsner, *[The infected artificial hip joint: possibilities, follow-up and results of treatment]*. Praxis (Bern 1994), 1999. **88**(51-52): p. 2101-5.
38. Ridgeway, S., et al., *Infection of the surgical site after arthroplasty of the hip*. J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(6): p. 844-50.
39. Berbari, E.F., et al., *Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study*. Clin Infect Dis, 1998. **27**(5): p. 1247-54.

40. Gherini, S., et al., *Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1993(293): p. 188-95.
41. Barrack, R.L. and W.H. Harris, *The value of aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 1993. **75**(1): p. 66-76.
42. Levitsky, K.A., et al., *Evaluation of the painful prosthetic joint. Relative value of bone scan, sedimentation rate, and joint aspiration*. J Arthroplasty, 1991. **6**(3): p. 237-44.
43. Fink, B., et al., *The value of synovial biopsy, joint aspiration and C-reactive protein in the diagnosis of late peri-prosthetic infection of total knee replacements*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(7): p. 874-8.
44. Schafer, P., et al., *Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(11): p. 1403-9.
45. Morawietz, L., et al., *Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane*. J Clin Pathol, 2006. **59**(6): p. 591-7.
46. Trampuz, A., et al., *Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection*. N Engl J Med, 2007. **357**(7): p. 654-63.
47. Dempsey, K.E., et al., *Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(3): p. R46.
48. Tunney, M.M., et al., *Detection of prosthetic hip infection at revision arthroplasty by immunofluorescence microscopy and PCR amplification of the bacterial 16S rRNA gene*. J Clin Microbiol, 1999. **37**(10): p. 3281-90.
49. Costerton, J.W., et al., *New methods for the detection of orthopedic and other biofilm infections*. FEMS Immunol Med Microbiol, 2011. **61**(2): p. 133-40.
50. Friesecke, C. and J. Wodtke, *[Management of periprosthetic infection]*. Chirurg, 2008. **79**(8): p. 777-92; quiz 793-4.
51. Mella-Schmidt, C. and K. Steinbrink, *[Value of irrigation-suction drainage in the treatment of early infection of joint implants]*. Chirurg, 1989. **60**(11): p. 791-4.
52. Crockarell, J.R., et al., *Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(9): p. 1306-13.

53. Zimmerli, W., et al., *Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial*. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. JAMA, 1998. **279**(19): p. 1537-41.
54. Tsukayama, D.T., B. Wicklund, and R.B. Gustilo, *Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections*. Orthopedics, 1991. **14**(8): p. 841-4.
55. Wodtke, J. and J.F. Lohr, *[The infected implant]*. Orthopade, 2008. **37**(3): p. 257-67; quiz 268-9.
56. Winkler, H., *Rationale for one stage exchange of infected hip replacement using uncemented implants and antibiotic impregnated bone graft*. Int J Med Sci, 2009. **6**(5): p. 247-52.
57. Raut, V.V., P.D. Siney, and B.M. Wroblewski, *One-stage revision of infected total hip replacements with discharging sinuses*. J Bone Joint Surg Br, 1994. **76**(5): p. 721-4.
58. Callaghan, J.J., R.P. Katz, and R.C. Johnston, *One-stage revision surgery of the infected hip. A minimum 10-year followup study*. Clin Orthop Relat Res, 1999(369): p. 139-43.
59. Ure, K.J., et al., *Direct-exchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement. An average ten-year follow-up*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(7): p. 961-8.
60. Hope, P.G., et al., *Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci*. J Bone Joint Surg Br, 1989. **71**(5): p. 851-5.
61. Jackson, W.O. and T.P. Schmalzried, *Limited role of direct exchange arthroplasty in the treatment of infected total hip replacements*. Clin Orthop Relat Res, 2000(381): p. 101-5.
62. Langlais, F., J.C. Lambotte, and H. Thomazeau, *Treatment of infected total hip replacement*, in *European instructional course lecture 6*, R. Lemaire, et al., Editors. 2003, The British Society of Bone and Joint Surgery: London. p. 158-167.
63. Lieberman, J.R., et al., *Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol*. Clin Orthop Relat Res, 1994(301): p. 205-12.
64. Haddad, F.S., et al., *The treatment of the infected hip replacement. The complex case*. Clin Orthop Relat Res, 1999(369): p. 144-56.

65. Windsor, R.E., et al., *Two-stage reimplantation for the salvage of total knee arthroplasty complicated by infection. Further follow-up and refinement of indications.* J Bone Joint Surg Am, 1990. **72**(2): p. 272-8.
66. Fisman, D.N., et al., *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of 2 management strategies for infected total hip arthroplasty in the elderly.* Clin Infect Dis, 2001. **32**(3): p. 419-30.
67. Colyer, R.A. and W.N. Capello, *Surgical treatment of the infected hip implant. Two-stage reimplantation with a one-month interval.* Clin Orthop Relat Res, 1994(298): p. 75-9.
68. Duncan, C.P. and B.A. Masri, *The role of antibiotic-loaded cement in the treatment of an infection after a hip replacement.* Instr Course Lect, 1995. **44**: p. 305-13.
69. Langlais, F., *Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement?* J Bone Joint Surg Br, 2003. **85**(5): p. 637-40.
70. Frommelt, L., *Lokale Antibiotikatherapie*, in *Septische Knochenchirurgie*, R. Schnettler and H.U. Steinau, Editors. 2004, Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New York. p. 82-89.
71. Costerton, J.W., et al., *Microbial biofilms.* Annu Rev Microbiol, 1995. **49**: p. 711-45.
72. Frommelt, L., *Antibiotic Choices in Bone Surgery - Local Therapy using Antibiotic loaded Bone Cement*, in *Local Antibiotics in Arthroplasty - State of the Art from an interdisciplinary point of view*, G.H.I.M. Walenkamp, Editor. 2007, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 59 - 64.
73. Spierings, P.T.J., *Bone Cements - Are They Different?*, in *Local Antibiotics in Arthroplasty - State of the Art from an interdisciplinary point of view*, G.H.I.M. Walenkamp, Editor. 2007, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 31 - 39.
74. van de Belt, H., et al., *Surface roughness, porosity and wettability of gentamicin-loaded bone cements and their antibiotic release.* Biomaterials, 2000. **21**(19): p. 1981-7.
75. Kühn, K.D., *Antibiotic Loaded Bone Cements - Antibiotic Release and Influence on Mechanical Properties*, in *Local Antibiotics in Arthroplasty - State of the Art from an interdisciplinary point of view*, G.H.I.M. Walenkamp, Editor. 2007, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 47 - 57.

76. Marks, K.E., C.L. Nelson, and E.P. Lautenschlager, *Antibiotic-impregnated acrylic bone cement*. J Bone Joint Surg Am, 1976. **58**(3): p. 358-64.
77. Lee, A.J., R.S. Ling, and S.S. Vangala, *Some clinically relevant variables affecting the mechanical behaviour of bone cement*. Arch Orthop Trauma Surg, 1978. **92**(1): p. 1-18.
78. Lautenschlager, E.P., et al., *Mechanical strength of acrylic bone cements impregnated with antibiotics*. J Biomed Mater Res, 1976. **10**(6): p. 837-45.
79. Davies, J.P., et al., *Influence of antibiotic impregnation on the fatigue life of Simplex P and Palacos R acrylic bone cements, with and without centrifugation*. J Biomed Mater Res, 1989. **23**(4): p. 379-97.
80. Macdonald, J.F., *Gentamicin*. Can Med Assoc J, 1967. **97**(15): p. 932.
81. Wahlig, H., et al., *Pharmacokinetic study of gentamicin-loaded cement in total hip replacements. Comparative effects of varying dosage*. J Bone Joint Surg Br, 1984. **66**(2): p. 175-9.
82. Wahlig, H. and H.W. Buchholz, *[Experimental and clinical studies on the release of gentamicin from bone cement]*. Chirurg, 1972. **43**(10): p. 441-5.
83. Walenkamp, G.H., *Chronic osteomyelitis*. Acta Orthop Scand, 1997. **68**(5): p. 497-506.
84. Ruckdeschel, G., G.R. Hessert, and T. Schollhammer, *[Quantitative in-vitro studies on the problem of gentamycin release from polymethyl methacrylate blocks]*. Arch Orthop Unfallchir, 1973. **74**(4): p. 291-300.
85. van de Belt, H., et al., *Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review*. Acta Orthop Scand, 2001. **72**(6): p. 557-71.
86. Walenkamp, G.H., *Local Antibiotic-Loaded Carriers in Orthopedic Surgery - Pharmacokinetic Aspects*, in *Local Antibiotics in Arthroplasty - State of the Art from an interdisciplinary point of view*, G.H. Walenkamp, Editor. 2007, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 65 - 74.
87. Stein, A., et al., *Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole)*. Antimicrob Agents Chemother, 1998. **42**(12): p. 3086-91.
88. Curtis, J.M., V. Sternhagen, and D. Batts, *Acute renal failure after placement of tobramycin-impregnated bone cement in an infected total knee arthroplasty*. Pharmacotherapy, 2005. **25**(6): p. 876-80.

89. McCormick, M.H., et al., *Vancomycin, a new antibiotic. I. Chemical and biologic properties*. *Antibiot Annu*, 1955. **3**: p. 606-11.
90. Singh, R., et al., *Role of persisters and small-colony variants in antibiotic resistance of planktonic and biofilm-associated Staphylococcus aureus: an in vitro study*. *J Med Microbiol*, 2009. **58**(Pt 8): p. 1067-73.
91. Darouiche, R.O., et al., *Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria*. *J Infect Dis*, 1994. **170**(3): p. 720-3.
92. Jefferson, K.K., D.A. Goldmann, and G.B. Pier, *Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through Staphylococcus aureus biofilms*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005. **49**(6): p. 2467-73.
93. Dunne, W.M., Jr., E.O. Mason, Jr., and S.L. Kaplan, *Diffusion of rifampin and vancomycin through a Staphylococcus epidermidis biofilm*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993. **37**(12): p. 2522-6.
94. Smith, K., et al., *Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin*. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. **33**(4): p. 374-8.
95. Penner, M.J., B.A. Masri, and C.P. Duncan, *Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement*. *J Arthroplasty*, 1996. **11**(8): p. 939-44.
96. Seyral, P., et al., *The release in vitro of vancomycin and tobramycin from acrylic bone cement*. *J Antimicrob Chemother*, 1994. **33**(2): p. 337-9.
97. Bertazzoni Minelli, E., et al., *Release of gentamicin and vancomycin from temporary human hip spacers in two-stage revision of infected arthroplasty*. *J Antimicrob Chemother*, 2004. **53**(2): p. 329-34.
98. Paratte, S., et al., *Vancomycin Bone Cement - Experimental Data*, in *Local Antibiotics in Arthroplasty - State of the Art from an interdisciplinary point of view* G.H. Walenkamp, Editor. 2007, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York. p. 75 - 85.
99. Buttaro, M.A., et al., *High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties*. *Acta Orthop*, 2005. **76**(3): p. 336-40.
100. Chohfi, M., et al., *Pharmacokinetics, uses, and limitations of vancomycin-loaded bone cement*. *Int Orthop*, 1998. **22**(3): p. 171-7.

101. Paprosky, W.G., P.G. Perona, and J.M. Lawrence, *Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation*. J Arthroplasty, 1994. **9**(1): p. 33-44.
102. Nieder, E., *Revisionsalloarthroplastik des Hüftgelenkes*, in *Orthopädische Operationslehre*, R. Bauer, F. Kerschbaumer, and S. Poisel, Editors. 1994, Georg Thieme Verlag: Stuttgart. p. 324-56.
103. Pak, J.H., et al., *Femoral strut allografts in cementless revision total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1993(295): p. 172-8.
104. Engelbrecht, E. and A. Siegel, [*Complications following hip joint prosthesis*]. Radiologe, 1989. **29**(10): p. 508-18.
105. Wodtke, J., et al., *Wechselkonzept ENDO-Klinik*, in *Septische Knochen- und Gelenkchirurgie*, C. Hendrich, L. Frommelt, and J. Eulert, Editors. 2004, Springer Verlag: Berlin ; Heidelberg ; New York. p. 224-233.
106. Gehrke, T., *Hüftgelenk- und Kniegelenkendoprothesen*, in *Septische Knochenchirurgie*, R. Schnettler and H.U. Steinau, Editors. 2004, Georg Thieme Verlag: Stuttgart; New York. p. 224-259.
107. Frommelt, L., [*Aspiration of joint fluid for detection of the pathogen in periprosthetic infection*]. Orthopade, 2008. **37**(10): p. 1027-34; quiz 1035-6.
108. Engelbrecht, E. and T. Gehrke, *Der dorsale Zugang zur Implantation von Hüftendoprothesen*. Oper Orthop Traumatol, 1997. **9**(4): p. 288-296.
109. Kühn, K.D., *Refobacin-Palacos R und Palacos R with Gentamicin*, in *Knochenzemente für die Endoprothetik*. 2001, Springer: Berlin; Heidelberg; New York.
110. Wahlig, H., [*Kinetics of the liberation of antibiotics from bone cements--results of comparative studies in vitro and in vivo*]. Aktuelle Probl Chir Orthop, 1987. **31**: p. 221-6.
111. Frommelt, L., *Principles of systemic antimicrobial therapy in foreign material associated infection in bone tissue, with special focus on periprosthetic infection*. Injury, 2006. **37 Suppl 2**: p. S87-94.
112. Mader, J.T. and K.R. Adams, *Experimental Osteomyelitis*, in *Orthopedic Infection*, D. Schlossberg, Editor. 1988, Springer: New York. p. 39-48.
113. Czock, D., et al., [*Nephrotoxic drugs*]. Dtsch Med Wochenschr, 2005. **130**(45): p. 2579-84; quiz 2585-6.

114. Kaplan, E.L. and P. Meier, *Nonparametric estimation from incomplete observations*. J Am State Assoc, 1958. **53**: p. 457-81.
115. Harris, W.H., *Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation*. J Bone Joint Surg Am, 1969. **51**(4): p. 737-55.
116. Haddad, R.J., S.D. Cook, and M.R. Brinker, *A comparison of three varieties of noncemented porous-coated hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1990. **72**(1): p. 2-8.
117. Naal, F.D., et al., *Reliability and validity of the cross-culturally adapted German Oxford hip score*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(4): p. 952-7.
118. Dawson, J., et al., *Questionnaire on the perceptions of patients about total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(2): p. 185-90.
119. Murray, D.W., et al., *The use of the Oxford hip and knee scores*. J Bone Joint Surg Br, 2007. **89**(8): p. 1010-4.
120. Kalairajah, Y., et al., *Health outcome measures in the evaluation of total hip arthroplasties--a comparison between the Harris hip score and the Oxford hip score*. J Arthroplasty, 2005. **20**(8): p. 1037-41.
121. Levey, A.S., et al., *Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. Kidney Int, 2005. **67**(6): p. 2089-100.
122. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12.
123. Nieder, E., et al., *The saddle prosthesis for salvage of the destroyed acetabulum*. J Bone Joint Surg Br, 1990. **72**(6): p. 1014-22.
124. Carlsson, A.S., G. Josefsson, and L. Lindberg, *Revision with gentamicin-impregnated cement for deep infections in total hip arthroplasties*. J Bone Joint Surg Am, 1978. **60**(8): p. 1059-64.
125. Lindberg, L.T. *The experience with antibiotic cement in Sweden*. in *Proc second American Orthopaedic Association Symposium*. 1981. Boston.
126. Murray, W.R., *Treatment of established deep wound infection after total hip arthroplasty: a report of 65 cases*, in *Controversies in orthopedic surgery*, R.F. Leach,

- F.T. Hoaglund, and E.J. Riseborough, Editors. 1981, WB Saunders: Philadelphia. p. 382-98.
127. Jupiter, J.B., et al., *Total hip arthroplasty in the treatment of adult hips with current or quiescent sepsis*. J Bone Joint Surg Am, 1981. **63**(2): p. 194-200.
 128. Turner, R.H., G.B. Miley, and P. Fremont-Smith, *Septic total hip replacement and revision arthroplasty*, in *Revision total hip arthroplasty*, R.H. Turner and A.D.J. Scheller, Editors. 1982, Grune & Stratton: New York. p. 291-314.
 129. Salvati, E.A., et al., *Reimplantation in infection: a 12-year experience*. Clin Orthop Relat Res, 1982(170): p. 62-75.
 130. Miley, G.B., A.D. Scheller, Jr., and R.H. Turner, *Medical and surgical treatment of the septic hip with one-stage revision arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1982(170): p. 76-82.
 131. Wroblewski, B.M., *One-stage revision of infected cemented total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1986(211): p. 103-7.
 132. Balderston, R.A., et al., *Treatment of the septic hip with total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1987(221): p. 231-7.
 133. Loty, B., et al., *[One stage revision of infected total hip replacements with replacement of bone loss by allografts. Study of 90 cases of which 46 used bone allografts]*. Int Orthop, 1992. **16**(4): p. 330-8.
 134. Garvin, K.L., et al., *Palacos gentamicin for the treatment of deep periprosthetic hip infections*. Clin Orthop Relat Res, 1994(298): p. 97-105.
 135. Raut, V.V., et al., *One stage revision arthroplasty of the hip for deep gram negative infection*. Int Orthop, 1996. **20**(1): p. 12-4.
 136. Steinbrink, K. and L. Frommelt, *[Treatment of periprosthetic infection of the hip using one-stage exchange surgery]*. Orthopade, 1995. **24**(4): p. 335-43.
 137. Kordelle, J., et al., *[Results of one-stage endoprosthesis revision in periprosthetic infection cause by methicillin-resistant Staphylococcus aureus]*. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2000. **138**(3): p. 240-4.
 138. Sofer, D., B. Regenbrecht, and J. Pfeil, *[Early results of one-stage septic revision arthroplasties with antibiotic-laden cement. A clinical and statistical analysis]*. Orthopade, 2005. **34**(6): p. 592-602.
 139. Rudelli, S., et al., *One-stage revision of infected total hip arthroplasty with bone graft*. J Arthroplasty, 2008. **23**(8): p. 1165-77.

140. Winkler, H., et al., *One stage uncemented revision of infected total hip replacement using cancellous allograft bone impregnated with antibiotics*. J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(12): p. 1580-4.
141. Elson, R., *One-stage exchange in the treatment of the infected total hip arthroplasty*. Semin Arthroplasty, 1994. **5**(3): p. 137-41.
142. Raut, V.V., P.D. Siney, and B.M. Wroblewski, *One-stage revision of total hip arthroplasty for deep infection. Long-term followup*. Clin Orthop Relat Res, 1995(321): p. 202-7.
143. Wilson, P.D., Jr., P. Aglietti, and E.A. Salvati, *Subacute sepsis of the hip treated by antibiotics and cemented prosthesis*. J Bone Joint Surg Am, 1974. **56**(5): p. 879-98.
144. Fitzgerald, R.H., Jr. and D.R. Jones, *Hip implant infection. Treatment with resection arthroplasty and late total hip arthroplasty*. Am J Med, 1985. **78**(6B): p. 225-8.
145. McDonald, D.J., R.H. Fitzgerald, Jr., and D.M. Ilstrup, *Two-stage reconstruction of a total hip arthroplasty because of infection*. J Bone Joint Surg Am, 1989. **71**(6): p. 828-34.
146. Lai, K.A., et al., *Two-stage cementless revision THR after infection. 5 recurrences in 40 cases followed 2.5-7 years*. Acta Orthop Scand, 1996. **67**(4): p. 325-8.
147. Younger, A.S., et al., *The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip*. J Arthroplasty, 1997. **12**(6): p. 615-23.
148. Haddad, F.S., et al., *Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection*. J Bone Joint Surg Br, 2000. **82**(5): p. 689-94.
149. Taggart, T., et al., *The use of vancomycin-impregnated cement beads in the management of infection of prosthetic joints*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(1): p. 70-2.
150. Takahira, N., et al., *Treatment outcome of two-stage revision total hip arthroplasty for infected hip arthroplasty using antibiotic-impregnated cement spacer*. J Orthop Sci, 2003. **8**(1): p. 26-31.
151. Hsieh, P.H., et al., *Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis*. J Bone Joint Surg Am, 2004. **86-A**(9): p. 1989-97.

152. Ammon, P. and I. Stockley, *Allograft bone in two-stage revision of the hip for infection. Is it safe?* J Bone Joint Surg Br, 2004. **86**(7): p. 962-5.
153. Buttaro, M.A., R. Pusso, and F. Piccaluga, *Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-stage revision results.* J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(3): p. 314-9.
154. Hsieh, P.H., et al., *Treatment of deep infection of the hip associated with massive bone loss: two-stage revision with an antibiotic-loaded interim cement prosthesis followed by reconstruction with allograft.* J Bone Joint Surg Br, 2005. **87**(6): p. 770-5.
155. Hofmann, A.A., et al., *Ten-year experience using an articulating antibiotic cement hip spacer for the treatment of chronically infected total hip.* J Arthroplasty, 2005. **20**(7): p. 874-9.
156. Disch, A.C., G. Matziolis, and C. Perka, *Two-stage operative strategy without local antibiotic treatment for infected hip arthroplasty: clinical and radiological outcome.* Arch Orthop Trauma Surg, 2007. **127**(8): p. 691-7.
157. Scharfenberger, A., et al., *Treatment of an infected total hip replacement with the PROSTALAC system. Part 1: Infection resolution.* Can J Surg, 2007. **50**(1): p. 24-8.
158. Cordero-Ampuero, J., et al., *Low relapse with oral antibiotics and two-stage exchange for late arthroplasty infections in 40 patients after 2-9 years.* Acta Orthop, 2007. **78**(4): p. 511-9.
159. Masri, B.A., et al., *Cementless two-stage exchange arthroplasty for infection after total hip arthroplasty.* J Arthroplasty, 2007. **22**(1): p. 72-8.
160. Stockley, I., et al., *The use of two-stage exchange arthroplasty with depot antibiotics in the absence of long-term antibiotic therapy in infected total hip replacement.* J Bone Joint Surg Br, 2008. **90**(2): p. 145-8.
161. Diwanji, S.R., et al., *Two-stage reconstruction of infected hip joints.* J Arthroplasty, 2008. **23**(5): p. 656-61.
162. Sanchez-Sotelo, J., et al., *Midterm to long-term followup of staged reimplantation for infected hip arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(1): p. 219-24.
163. Toulson, C., et al., *Treatment of infected total hip arthroplasty with a 2-stage reimplantation protocol: update on "our institution's" experience from 1989 to 2003.* J Arthroplasty, 2009. **24**(7): p. 1051-60.

164. McKenna, P.B., K. O'Shea, and E.L. Masterson, *Two-stage revision of infected hip arthroplasty using a shortened post-operative course of antibiotics*. Arch Orthop Trauma Surg, 2009. **129**(4): p. 489-94.
165. Hsieh, P.H., et al., *Two-stage revision of infected hip arthroplasty using an antibiotic-loaded spacer: retrospective comparison between short-term and prolonged antibiotic therapy*. J Antimicrob Chemother, 2009. **64**(2): p. 392-7.
166. Biring, G.S., et al., *Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study*. J Bone Joint Surg Br, 2009. **91**(11): p. 1431-7.
167. Fink, B., et al., *Two-stage cementless revision of infected hip endoprostheses*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(7): p. 1848-58.
168. Chen, W.S., T.H. Fu, and J.W. Wang, *Two-stage reimplantation of infected hip arthroplasties*. Chang Gung Med J, 2009. **32**(2): p. 188-97.
169. Parvizi, J., et al., *Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(7): p. 1732-9.
170. Takigami, I., et al., *Two-stage revision surgery for hip prosthesis infection using antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks*. Arch Orthop Trauma Surg, 2010. **130**(10): p. 1221-6.
171. Kim, Y.H., et al., *Cementless revision for infected total hip replacements*. J Bone Joint Surg Br, 2011. **93**(1): p. 19-26.
172. Giulieri, S.G., et al., *Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm*. Infection, 2004. **32**(4): p. 222-8.
173. De Man, F.H., et al., *Infectiological, functional, and radiographic outcome after revision for prosthetic hip infection according to a strict algorithm*. Acta Orthop, 2011. **82**(1): p. 27-34.
174. Oussedik, S.I., M.B. Dodd, and F.S. Haddad, *Outcomes of revision total hip replacement for infection after grading according to a standard protocol*. J Bone Joint Surg Br, 2010. **92**(9): p. 1222-6.
175. Hanssen, A.D. and D.R. Osmon, *Assessment of patient selection criteria for treatment of the infected hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2000(381): p. 91-100.
176. Hendrich, C. and L. Frommelt, *Keim-orientierte Antibiotikatherapie bei Protheseninfektionen*, in *Septische Knochen- und Gelenkchirurgie*, C. Hendrich, L. From-

- melt, and J. Eulert, Editors. 2004, Springer Verlag: Berlin ; Heidelberg ; New York. p. 259-271.
177. Lim, S.J., et al., *Treatment of periprosthetic hip infection caused by resistant microorganisms using 2-stage reimplantation protocol*. J Arthroplasty, 2009. **24**(8): p. 1264-9.
 178. Berbari, E.F., et al., *Outcome of prosthetic joint infection in patients with rheumatoid arthritis: the impact of medical and surgical therapy in 200 episodes*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(2): p. 216-23.
 179. Fischbeck, P.S. and D. Gerard. *DeathRiskRankings.org*.
 180. Riede, U., et al., *The M.E Muller straight stem prosthesis: 15 year follow-up. Survivorship and clinical results*. Arch Orthop Trauma Surg, 2007. **127**(7): p. 587-92.
 181. Vance-Bryan, K., et al., *A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient*. J Antimicrob Chemother, 1994. **33**(4): p. 811-21.
 182. Goetz, M.B. and J. Sayers, *Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination*. J Antimicrob Chemother, 1993. **32**(2): p. 325-34.
 183. Charlson, M.E., et al., *Postoperative changes in serum creatinine. When do they occur and how much is important?* Ann Surg, 1989. **209**(3): p. 328-33.
 184. Pugh, R.N., et al., *Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices*. Br J Surg, 1973. **60**(8): p. 646-9.
 185. Wadei, H.M., et al., *Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(5): p. 1066-79.
 186. Walenkamp, G.H., T.B. Vree, and T.J. van Rens, *Gentamicin-PMMA beads. Pharmacokinetic and nephrotoxicological study*. Clin Orthop Relat Res, 1986(205): p. 171-83.
 187. Zimmermann, A.E., B.G. Katona, and K.I. Plaisance, *Association of vancomycin serum concentrations with outcomes in patients with gram-positive bacteremia*. Pharmacotherapy, 1995. **15**(1): p. 85-91.
 188. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **171**(4): p. 388-416.

189. Hsieh, P.H., et al., *High concentration and bioactivity of vancomycin and aztreonam eluted from Simplex cement spacers in two-stage revision of infected hip implants: a study of 46 patients at an average follow-up of 107 days*. J Orthop Res, 2006. **24**(8): p. 1615-21.
190. Springer, B.D., et al., *Systemic safety of high-dose antibiotic-loaded cement spacers after resection of an infected total knee arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427): p. 47-51.
191. van Raaij, T.M., et al., *Acute renal failure after local gentamicin treatment in an infected total knee arthroplasty*. J Arthroplasty, 2002. **17**(7): p. 948-50.
192. Patrick, B.N., M.P. Rivey, and D.R. Allington, *Acute renal failure associated with vancomycin- and tobramycin-laden cement in total hip arthroplasty*. Ann Pharmacother, 2006. **40**(11): p. 2037-42.
193. Dovas, S., et al., *Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty*. Clin Nephrol, 2008. **69**(3): p. 207-12.

Erklärung

Ich, Peter Stangenberg, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Therapieerfolg und Therapiesicherheit der einzeitigen Hüftprothesenwechselloperation unter Verwendung eines Vancomycin augmentierten Knochenzementes in der Therapie der periprothetischen Infektion - eine retrospektive Studie -“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, 13. Dezember 2011

Peter Stangenberg

Curriculum vitae von Peter Stangenberg

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Carsten Perka, danke ich für die Überlassung des Themas, die Begleitung meiner Doktorandentätigkeit und die Begutachtung dieser Arbeit, sowie insbesondere auch dafür, zum richtigen Zeitpunkt für ermunternden Nachdruck gesorgt zu haben. Außerdem bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. Georg Matziolis für seine konstruktive Kritik und Hilfestellung bei der Vollendung dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. Thorsten Gehrke und Dr. Lars Frommelt gilt mein besonderer Dank für die Idee zu dieser Studie und die Anleitung und Zusammenarbeit in allen Phasen der wissenschaftlichen Arbeit, Ingo Viethsen für seine grammatikalischen und orthographischen Korrekturvorschläge.

Ganz lieber Dank geht zu guter Letzt an meine Eltern, Dr. Christine und Dr. Axel Stangenberg, und natürlich an meine Lebensgefährtin und Mutter meines Sohnes, Ulrike Viethsen, für ihre Unterstützung und Motivation.