

L'uso profilattico del cemento antibiotato nei primi impianti protesici del ginocchio

Prophylactic use of antibiotic-loaded bone cement in primary total joint arthroplasty of the knee

P. Randelli
R. Evola
P. Cabitza
L. Polli
M. Dentì*

RIASSUNTO

Obiettivi. Lo scopo del presente studio è valutare l'efficacia del cemento antibiotato nel prevenire le infezioni in seguito ad artroplastica totale di ginocchio in assenza di flussi laminari.

Metodi. Presso la II Divisione di Ortopedia e Traumatologia del Policlinico "S. Donato" di S. Donato Milanese, da Febbraio 2001 a Luglio 2006 sono state impiantate 231 artroprotesi di ginocchio in 219 pazienti. In un primo gruppo che comprende 55 pazienti è stato utilizzato il cemento Simplex per la fissazione delle protesi, mentre un secondo gruppo costituito da 164 pazienti è stato trattato con cemento antibiotato Palamed G.

Risultati. Nel primo gruppo sono stati osservati due casi d'infezione, mentre nel gruppo trattato con cemento antibiotato non è stata osservata nessuna infezione.

Conclusioni. Studi clinici, dati di registri nazionali e la nostra esperienza indicano che l'utilizzo del cemento antibiotato è un metodo efficace nel ridurre il rischio d'infezione sia negli impianti primari sia nelle revisioni.

Disegno dello studio. Studio retrospettivo comparativo; Livello di evidenza 3.

Parole chiave: cemento antibiotato, profilassi antibiotica, artroplastica totale di ginocchio

SUMMARY

Objective. of deep infection after primary total knee arthroplasties performed without so-called clean-air measures.

Methods. At the II Division of Orthopaedics and Traumatology of the Polyclinic of S. Donato Milanese, between February 2001 and July 2006, 231 primary total knee arthroplasty were implanted in 219 subjects. The patients were divided into two groups: for the first group, composed of 55 subjects, bone cement without antibiotic was used for prosthesis fixing; for the second, composed of 164 subjects, antibiotic-loaded bone cement was used.

Results. In the first group only two cases of infection were found, in the second group with the use of Antibiotic-loaded bone cement generated no cases of infection.

Conclusions. Clinical trials, national joint replacement data, and our experience indicate that the use of antibiotic-loaded bone cement is an effective strategy in

Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche, Università di Milano, IRCCS Policlinico San Donato, Milano;
* Centro di Traumatologia dello Sport, Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano

Indirizzo per la corrispondenza:
Pietro Randelli
IRCCS Policlinico San Donato,
Via Morandi 30
20097 San Donato Milanese (Mi)
E-mail: pietro.randelli@unimi.it

*Ricevuto il 5 aprile 2009
Accettato il 9 giugno 2009*

reducing the risk of deep infection following both primary and revision total joint arthroplasty.

Study design. Retrospective comparative study; Level of evidence 3.

Key words: antibiotic-loaded bone cement, antibiotic prophylaxis, primary arthroplasty of the knee

INTRODUZIONE

L'infezione rappresenta una tra le complicanze più devastanti in seguito ad un intervento di artroplastica totale di ginocchio^{1,2}. Il rischio di infezione è maggiore nelle artroplastiche di ginocchio che in quelle dell'anca^{3,4}. L'incidenza delle infezioni profonde nelle protesi di ginocchio mostra un andamento variabile, con un range che oscilla dal 1,7 al 12,4%⁵⁻⁷; questi valori aumentano notevolmente nelle revisione degli impianti protesici. L'infezione rappresenta un evento nefasto per il paziente, una macchia per la reputazione del chirurgo, e comporta un elevato costo sociale.

Nel tentativo di ridurre il rischio di infezione, molti chirurghi ortopedici hanno introdotto nella pratica clinica il cemento antibiotato, utilizzandolo strategicamente sia per gli impianti primari che per le revisioni. Il cemento antibiotato è stato utilizzato inizialmente negli impianti primari in Europa e Scandinavia⁸⁻¹⁰, e solo dal 2003 la *Food and Drug Administration* (FDA) negli Stati Uniti ne ha approvato il suo utilizzo, fissandone precisi dosaggi¹⁰.

PROFILO DI SICUREZZA DEL CEMENTO ANTIBIOTATO

Il cemento antibiotato rappresenta un metodo efficace per il rilascio *in situ* di antibiotico, sia per la profilassi che per il trattamento di infezioni proteiche¹¹. L'attività battericida dei cementi antibiotati si dimostra altamente efficace per almeno 7-10 giorni dall'impianto, e, in alcuni studi per più di 10 anni^{4,10-13}. I vari cementi antibiotati differiscono non solo per il tipo e la concentrazione di antibiotico presente, ma anche per la loro cinetica di diffusione in situ. Gli antibiotici utilizzabili nel cemento sono diversi, in accordo alla particolare sensibilità ricercata, e comprendono la penicillina, la gentamicina, l'eritromicina, la cefalosporina, la tobramicina, la vancomicina, il cefuroxime, l'oxacillina, la colistina, ecc. L'antibiotico presente nel cemento deve però essere termo-stabile, in modo da

non andare in contro a modifiche strutturali, e quindi funzionali, in seguito alla reazione esotermica di polimerizzazione dello stesso cemento acrilico (Tab. I).

I cementi antibiotati vengono comunemente classificati in cementi "ad alte dosi", se contengono più di 2 g di antibiotico per 40 g di cemento, e "a bassa dose", se ne contengono meno di 2 g per 40 g di cemento. Secondo alcuni autori, un livello di almeno 3,6 g di antibiotico sarebbe desiderabile per una efficace diffusione e, quindi, per un migliore effetto terapeutico^{14,15}. Tra tutti i cementi antibiotati presenti in commercio, Palacos ha dimostrato una più favorevole cinetica di diffusione locale^{14,16}. I cementi ad alta dose vengono utilizzati per preparare collane di perle o spaziatori in presenza di infezione attiva; i cementi a basse dosi sono utilizzati, come profilassi o trattamento, per la fissazione di impianti protesici^{16,17}.

Nonostante che il cemento antibiotato abbia il vantaggio di ridurre il rischio di una infezione periprotetica, l'utilizzo di questo materiale potrebbe comportare dei potenziali svantaggi sul piano clinico. I principali svantaggi sono lo sviluppo di una reazione allergica, la tossicità locale e sistemica, le modifiche delle proprietà meccaniche del cemento, e l'instaurarsi di fenomeni di antibiotico-resistenza.

Per quanto riguarda la possibilità che il cemento antibiotato, in virtù del suo progressivo e costante rilascio di antibiotico, possa essere dannoso per l'organismo, non ci sono attualmente studi che avvalorino questa ipotesi; in uno studio in vivo effettuato da Wahlig¹⁸, in cui era stato utilizzato il cemento antibiotato Palacos R per fissare protesi ortopediche, in prima giornata dall'intervento la concentrazione di gentamicina rilevabile dai drenaggi superficiale e profondo era rispettivamente di 50 µg/ml e 10 µg/ml; questa concentrazione in seconda giornata si riduceva ad un quarto del valore. A livello sistemico, la concentrazione di gentamicina è di 1,5 µg/ml, mentre in seconda giornata non è più rilevabile per un effetto

Tab. I. Lista di antibiotici termostabili usati nei cementi antibiotati.

Gentamicina	Colistina
Clindamicina	Metacillina
Cefalotina	Tetraciclina
Tobramicina	Lincomicina
Eritromicina	Dicloxacillina
Oxacillina	Vancomicina
Cefuroxime	Trimetoprin

barriera da parte dei tessuti molli. Da questo studio si evidenzia che il rischio di tossicità è trascurabile quando viene utilizzato cemento a basse dosi.

Gli effetti dell'antibiotico sulle proprietà meccaniche del cemento è stato oggetto di studio da parte di diversi autori. L'utilizzo di cementi antibiotati contenenti più di 2 g di antibiotico è altamente dannoso per le proprietà meccaniche del cemento stesso²¹⁹. Il cemento antibiotato utilizzato nella pratica clinica è quello a bassa dose; questo tipo di cemento presenta non solo una trascurabile ed inconsistente riduzione della resistenza statica ed alla fatica rispetto al convenzionale³⁴, ma anche una normale fissazione protesica, quest'ultima valutata mediante l'analisi radiostereometrica²⁰. Il cemento antibiotato mantiene le sue proprietà meccaniche se viene correttamente mescolato con opportuni sistemi sotto vuoto²¹²². L'utilizzo di sistemi di mescolatura sotto vuoto permette, rispetto alle procedure manuali, di ridurre l'ingresso di aria nel cemento, e quindi la sua porosità, riducendo così il rischio di scollamento asettico di un impianto protesico di ginocchio²³. Mau²⁴ effettua uno studio su sei diversi sistemi di mescolatura presenti in commercio, quattro comuni e due di recente introduzione, con altrettanti antibiotici cementati, al fine di valutare la maneggevolezza e affidabilità dei sistemi, ma anche il grado di porosità e la resistenza alla torsione dello stesso cemento. Questo autore afferma che la migliore performance è stata ottenuta dai sistemi Cemvac e Optivac, che mostrano sia una ridotta formazione di micro (< 1 mm) e macro (> 1 mm) pori, e quindi una ridotta disomogeneità strutturale, ma anche una elevata resistenza alla torsione (> 63 MPa) da parte dei cementi antibiotati, se confrontati con sistemi di mescolatura manuali senza vuoto. Mau²⁴ correla strettamente la formazione di pori sia al design del sistema di mescolatura, sia alla durata e alla quantità di vuoto applicato, in presenza di un'applicazione minima di 0,5 bar. Inoltre secondo questo autore tutti i cementi antibiotati utilizzati superano il livello minimo di resistenza, fissato a 50 MPa, come previsto dalla norma ISO 5833, necessario ad ottenere un'eccellente fissazione a lungo termine. Per quanto concerne il possibile sviluppo di reazioni allergiche non esistono nella letteratura episodi associati all'utilizzo, ai fini di profilassi, di cemento antibiotato contenente gentamicina o tobramicina¹⁰¹⁵²⁵²⁶. Bourne¹⁰ afferma che in oltre 100.000 impianti protesici, in cui è stato utilizzato cemento antibiotato, non si verificato alcun fenomeno allergico. Invece è stata evidenziata la presenza di fenomeni allergici in seguito alla sommini-

strazione per via sistemica di cefuroxime, ma non in associazione al cemento antibiotato²⁷. Il continuo crescere di un'alternativo utilizzo di antibiotici nei cementi, potrebbe portare all'instaurarsi di reazioni allergiche da parte dell'organismo, in seguito alle quali si determinerebbe la rimozione del cemento e di tutto l'impianto protesico¹⁵. Un altro potenziale svantaggio è rappresentato dall'instaurarsi di fenomeni di farmaco-resistenza; l'attenzione è maggiormente focalizzata su stafilococchi meticillino-resistenti ed enterococchi vancomicina-resistenti. Il cemento rappresenta una superficie ideale per l'adesione, colonizzazione, e la crescita batterica, in quanto permette la formazione di un biofilm, che isola il microorganismo dall'ambiente circostante; la formazione del biofilm trasforma il batterio da una fase di "sospensione" ad una di "adesione"²⁸⁻³⁰. Il cemento antibiotato, ed in particolare quello contenente la gentamicina, ha dimostrato una maggiore efficacia nel ridurre di questi biofilm in superficie, e, secondo alcuni autori, tale meccanismo non è correlato alla cinetica di diffusione¹⁵³⁰⁻³². Inoltre l'utilizzo di cemento antibiotato, a causa del suo lento rilascio a lungo termine, porterebbe ad una prolungata esposizione di antibiotico con livelli inibitori insufficienti, tale da generare nel microorganismo stesso delle mutazioni geniche, innescando così il meccanismo di farmaco-resistenza¹⁵¹⁹³⁰³³; questo meccanismo è ancora in fase di studio e non è stato confermato da risultati soddisfacenti. Secondo Hendriks³⁰, il quale asserisce l'efficacia del cemento antibiotato negli impianti protesici, la farmaco-resistenza può verificarsi per via ematogena a distanza di anni dall'impianto, e solo in occasione di infezioni da parte di Stafilococchi coagulasi-negativi del ceppo CN5115. Lo stesso autore afferma che in caso di revisione di impianti protesici in cui è stato utilizzato il cemento antibiotato contenente gentamicina, sarebbe auspicabile l'utilizzo di un cemento con un differente antibiotico. Gallo³⁴, in seguito ad uno studio in vitro, afferma che l'associazione della vancomicina alla gentamicina presente nel cemento a bassa dose rappresenta un'eccellente protezione contro le infezioni protesiche, specialmente in presenza di stafilococchi resistenti.

PROFILO D'EFFICACIA E SCELTA DEL CEMENTO ANTIBIOTATO

L'antibiotico cementato è utilizzato da oltre trent'anni per la fissazione di un impianto protesico. L'antibiotico pre-

sente nel cemento ha un'azione diretta sul microrganismo, diminuendo la probabilità di un'infezione e aumentando l'efficacia del trattamento sistemico. Il meccanismo con cui l'antibiotico viene rilasciato dal cemento è poco conosciuto; tuttavia si suppone che alla base ci sia un meccanismo di diffusione di superficie, e che la quantità rilasciata in situ è correlata alla composizione del cemento, alla porosità, alla concentrazione, alla tecnica di preparazione, alla sezione di superficie a contatto con i fluidi biologici, e alle caratteristiche intrinseche dell'antibiotico presente^{35,36}. Il rilascio dell'antibiotico è strettamente tempo-dipendente e bi-fasico, con un picco nelle prime ore, seguito da un lento e progressivo decremento misurabile per mesi o anni³⁷. Il rilascio di antibiotico è incompleto, ed è maggiormente confinato alla superficie del cemento; questo aspetto è riconducibile all'assenza di comunicazioni tra la parte interna del cemento e i fluidi biologici.

L'antibiotico maggiormente utilizzato è la gentamicina, in virtù dell'attività battericida ad ampio spettro, della stabilità ad elevate temperature, e della bassa incidenza di risposte allergiche^{25,26}. In uno studio in vivo effettuato da Hendriks³⁷ sul rilascio di gentamicina dal cemento Palacos, si desume che la concentrazione di questo antibiotico in prossimità dell'impianto protesico risulta 1000 volte maggiore della concentrazione minima inibente (MIC) per gli stafilococchi, che è di 4 µg/ml.

STUDI CLINICI

Diversi studi clinici, prospettici e retrospettivi, sono stati effettuati per valutare l'efficacia del cemento antibiotato come prevenzione delle infezioni in seguito ad un intervento di artroplastica primaria.

Chiu²⁷ ha valutato, mediante uno studio prospettico e randomizzato, 340 artroplastie primarie di ginocchio fissate con cemento contenente come antibiotico il cefuroxime e cemento convenzionale. I pazienti, operati in sala operatoria priva di flussi laminari o luce ultravioletta, sono stati divisi in due gruppi: il primo, composto da 178 pazienti, dove è stato utilizzato cemento antibiotato; il secondo, composto da 162 pazienti, dove la fissazione è avvenuta con cemento semplice. Nonostante il piccolo campione, l'autore evidenzia una significativa riduzione delle infezioni nel campione con cemento antibiotato, dove non si segnala alcun caso di infezione; situazione differente nel secondo campione, dove si erano sviluppati 5 casi di infezioni. In un altro lavoro, lo stesso autore,

riporta uno studio su 78 pazienti ad elevato rischio, in quanto affetti da patologia diabetica, in cui è stato utilizzato cemento antibiotato per la fissazione protesica; anche in questo caso l'utilizzo di cemento antibiotato aveva evitato lo sviluppo di infezioni.

Espehaug³⁸, in uno studio retrospettivo, riporta i risultati del Registro Norvegese su 10.905 artroplastie primarie di ginocchio cementate. I pazienti sono stati suddivisi in quattro gruppi in base al tipo di profilassi: il primo gruppo è stato trattato con antibiotico sistemico e cemento antibiotato; il secondo con solo antibiotico sistemico; il terzo con solo cemento antibiotato, il quarto non era stato sottoposto ad alcuna profilassi. L'autore afferma che, ad un follow-up di cinque anni, solo l'associazione del cemento antibiotato con la terapia sistemica rappresenta un'efficiente strategia per ridurre il rischio di infezioni, soprattutto se viene utilizzata la gentamicina nel cemento.

Un altro studio retrospettivo è stato fatto da Malchau^{8,23}, che analizza i risultati del Registro Svedese su 92.675 artroplastie primarie dell'anca effettuate tra 1978 e 1990. L'autore afferma che i flussi laminari delle sale operatorie e l'utilizzo di cemento antibiotato con gentamicina sono i soli fattori significativi che riducono l'incidenza delle infezioni profonde; inoltre secondo Malchau, l'utilizzo del Palacos G come cemento antibiotato si è dimostrato il più efficace nel ridurre il tasso di revisione, e che l'utilizzo del cemento antibiotato nella protesica ha un vantaggioso rapporto costo/beneficio, in quanto riduce enormemente i costi dovuti alle revisioni.

Bourne¹⁰ valuta, mediante uno studio retrospettivo, la percentuale di infezioni in 1161 pazienti operati di artroprotesi di ginocchio. L'autore divide il campione in due gruppi: il primo, composto di 493 pazienti, è stato sottoposto ad intervento chirurgico in una sala operatoria priva di flussi laminari, utilizzando cemento Simplex associato ad eritromicina e colistina; il secondo gruppo viene operato in una sala operatoria provvista di flussi laminari, utilizzando cemento senza antibiotico. In entrambi i gruppi il tasso di infezione è di 0,6%; questo valore porta l'autore alle conclusioni che l'utilizzo del cemento antibiotato è tanto efficace nella prevenzione delle infezioni, quanto l'utilizzo dei flussi laminari.

MATERIALI E METODI

Presso la II Divisione di Ortopedia e Traumatologia del Policlinico S. Donato di S. Donato Milanese, da febbraio

2001 a luglio 2006 sono state impiantate 231 artroprotesi di ginocchio in 219 pazienti, 124 donne (56,6%) e 95 uomini (43,4%), con un'età media di 69 anni. I pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per osteoartrosi in 221 casi, artrite reumatoide in 5 casi, artrite post-traumatica in 2 casi, artrite gottosa in 2 casi e osteonecrosi in 1 caso.

In un primo gruppo, che comprende 55 pazienti consecutivamente trattati, fino al febbraio 2003, è stato utilizzato il cemento Simplex per la fissazione delle protesi (55 protesi di ginocchio di cui 5 mono-compartmentali e 9 revisioni). Il secondo gruppo costituito da 164 pazienti che ingloba gli impianti eseguiti consecutivamente dal marzo 2003 (176 protesi di ginocchio, di cui 12 bilaterali, 30 mono-compartmentali e 8 revisioni), è stato trattato con cemento antibiotato Palamed G per la fissazione della protesi.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a profilassi antibiotica la mattina dell'intervento e sono stati operati, in una sala operatoria standard priva di flussi laminari o luce ultravioletta, dal medesimo chirurgo mediante l'accesso chirurgico paratuleo mediale. Il management pre- e postoperatorio, il tipo d'anestesia, l'uso del tourniquet, la quantità di sangue trasfusa peri-operatoriamente e la durata dell'intervento sono stati i medesimi per i due gruppi.

I pazienti sono stati sottoposti a controlli clinici e radiografici a 3, 6, 12 mesi e successivamente annuali e, all'ultimo follow-up, 61 pazienti della seconda serie (13 uomini e 48 donne) con un'età media di 69,4 anni, sono stati valutati con il questionario di WOMAC (*Western Ontario and McMaster*)³⁹.

Il questionario di WOMAC è un questionario specifico che permette di valutare una determinata condizione fisica così come riferita dal paziente e non vincolata al giudizio del medico. Esso si articola su 24 domande strutturate in tre gruppi: dolore (range: 0 "nessun dolore", 20 "dolore fortissimo"), rigidità (range: 0 "nessuna rigidità", 8 "anchilosi"), funzionalità (range: 0 "nessuna limitazione", 68 "notevole difficoltà").

L'analisi statistica è stata effettuata con il programma SPSS per Windows Release 10.0. Per il confronto delle variabili continue tra i due gruppi è stato eseguito il T-test per campioni indipendenti e/o l'equivalente test non parametrico di Mann-Whitney. Il confronto delle variabili dicotomiche è stato eseguito con il test di Fisher.

Sono state considerate significative le analisi con un valore di p-value inferiore a 0,05.

RISULTATI

I due gruppi di pazienti presentavano la stessa proporzione di uomini e donne e non differivano per età. Nel primo gruppo sono stati osservati due casi di infezione (0,036%), mentre nel gruppo trattato con il cemento antibiotato, non è stata osservata nessuna infezione. La differenza per il tasso d'infezione è risultata, se pur al limite, statisticamente significativa (p-value = 0,056) stabilendo una dipendenza tra assenza di infezioni e presenza di cemento antibiotato. I risultati della valutazione clinica con il questionario di WOMAC sono riportati in Tabella II.

Il confronto del punteggio di WOMAC e del dolore tra i 13 uomini (21,3%) e le 48 donne (78,7%) che compongono la serie di pazienti valutati, è risultato significativo (p < 0,05) ad un follow-up medio di 26,2 mesi (range: 6-43) (Tab. II).

CONCLUSIONI

Studi clinici randomizzati, prospettici e retrospettivi, presenti nella letteratura, come la nostra esperienza hanno confermato l'efficacia dell'utilizzo del cemento antibiotato nella prevenzione delle infezioni profonde nel primo impianto, senza alterare l'outcome protesico. Questo utilizzo si rende ancora più necessario e doveroso in presenza di sale operatorie prive di sistemi di aria-pulita, quali i flussi laminari o la luce ultravioletta, ed in pazienti ad alto rischio, come quelli con il sistema immunitario compromesso (artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico - LES, immunodepressi, psoriasi, neoplasie), quelli sottoposti a terapia antibiotica entro un

Tab. II. I valori sono espressi come media ± deviazione standard.

	Uomini (n = 13)	Donne (n = 48)	P-value	Campione complessivo (n = 61)
Dolore	0,38 ± 2,91	1,94 ± 0,96	0,032	1,61 ± 2,69
Rigidità	0,62 ± 1,19	0,89 ± 1,20	0,4	0,83 ± 1,20
Funzionalità	1,85 ± 3,24	5,13 ± 7,97	0,08	4,42 ± 7,31
WOMAC	2,85 ± 4,83	8 ± 10,92	0,035	6,88 ± 10,11

anno, quelli diabetici, quelli con età maggiore di 75 anni, e quelli sottoposti ad intervento di revisione. Il costo del cemento antibiotato rimane un problema che richiede ancora una maggiore attenzione nel futuro. I rischi potenziali associati all'utilizzo del cemento antibiotato non si sono materializzati, ma necessitano, soprattutto per la farmacoresistenza, di un'attenta e continua attività di sorveglianza.

Secondo la nostra opinione, l'utilizzo del cemento antibiotato in associazione ad una terapia sistemica rappresenta una valida strategia nel prevenire e "combattere" una problematica che continua ad affliggere il chirurgo ortopedico, quale l'infezione post-chirurgica; ma riteniamo che "quest'arma" non deve assolutamente condurre all'inosservanza dei principi assoluti di sterilità chirurgica.

L'insieme dei dati raccolti e discussi permette al termine di questo studio di affermare che i risultati raggiunti a lungo-medio termine dal punto di vista della sintomatologia specifica riferita del paziente confermano la durata nel tempo e l'efficacia generale dell'intervento di artroprotesi di ginocchio con cemento antibiotato (WOMAC 6,88: range: 0 "miglior risultato possibile", 96 "peggior risultato") evidenziando un risultato leggermente migliore per gli uomini rispetto alle donne.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Garvin KL, Hanssen AD. *Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future.* J Bone Joint Surg Am 1995;77:1576-88.
- 2 Joseph TN, Chen AL, Di Cesare PE. *Use of antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty.* J Am Acad Orthop Surg 2003;11:38-47.
- 3 Davies JP, Harris WH. *Effect of hand mixing tobramycin on the fatigue strength of Simplex P.* J Biomed Mater Res 1991;25:1409-14.
- 4 Masri BA, Duncan CP, Beauchamp CP. *Long-term elution of antibiotics from bone-cement: an in vivo study using the prosthesis of antibiotic-loaded acrylic cement (PROSTALAC) system.* J Arthroplasty 1998;13:331-8.
- 5 Robertsson O, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. *The Swedish Knee Arthroplasty Register 1975-1997: an update with special emphasis on 41,223 knees operated on in 1988-1997.* Acta Orthop Scand 2001;72:503-13.
- 6 Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS. *Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res 1996;331:132-9.
- 7 Bengtson S, Carlsson A, Relander M, Knutson K, Lidgren L. *Treatment of the exposed knee prosthesis.* Acta Orthop Scand. 1987;58:662-5.
- 8 Malchau H, Herberts P, Ahnfelt L. *Prognosis of total hip replacement in Sweden. Follow-up of 92,675 operations performed 1978-1990.* Acta Orthop Scand 1993;64:497-506.
- 9 Wilson NI. *A survey, in Scotland, of measures to prevent infection following orthopaedic surgery.* J Hosp Infect 1987;9:235-42.
- 10 Bourne RB. *Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in the affirmative.* J Arthroplasty 2004;19:69-72.
- 11 Buchholz HW, Elson RA, Engelbrecht E, Lodenkamper H, Rottger J, Siegel A. *Management of deep infection of total hip replacement.* J Bone Joint Surg Br 1981;63-B:342-53.
- 12 Davies JP, O'Connor DO, Burke DW, Harris WH. *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;23:379-97.
- 13 Trippel SB. *Antibiotic-impregnated cement in total joint arthroplasty.* J Bone Joint Surg Am 1986;68:1297-302.
- 14 Penner MJ, Duncan CP, Masri BA. *The in vitro elution characteristics of antibiotic-loaded CMW and Palacos-R bone cements.* J Arthroplasty 1999;14:209-14.
- 15 Hanssen AD. *Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard--in opposition.* J Arthroplasty 2004;19:73-7.
- 16 Hanssen AD, Rand JA, Osmon DR. *Treatment of the infected total knee arthroplasty with insertion of another prosthesis. The effect of antibiotic-impregnated bone cement.* Clin Orthop Relat Res 1994;309:44-55.
- 17 Hanssen AD, Osmon DR. *The use of prophylactic antimicrobial agents during and after hip arthroplasty.* Clin Orthop Relat Res. 1999;369:124-38.
- 18 Wahlig H, Dingeldein E, Buchholz HW, Buchholz M, Bachmann F. *Pharmacokinetic study of gentamicin-loaded cement in total hip replacements. Comparative effects of varying dosage.* J Bone Joint Surg Br 1984;66:175-9.
- 19 Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. *Effects on antibiotic resistance of Staphylococcus epidermidis following adhesion to polymethylmethacrylate and to silicone surfaces.* Biomaterials 2002;23:1495-502.
- 20 Adalberth G, Nilsson KG, Karrholm J, Hassander H. *Fixation of the tibial component using CMW-1 or Palacos bone cement with gentamicin: similar outcome in a randomized radiostereometric study of 51 total knee arthroplasties.* Acta Orthop Scand 2002;73:531-8.
- 21 Lewis G. *Relative roles of cement molecular weight and mixing method on the fatigue performance of acrylic bone cement: Simplex P versus Osteopal.* J Biomed Mater Res 2000;53:119-30.
- 22 Lewis G. *Effect of two variables on the fatigue performance of acrylic bone cement: mixing method and viscosity.* Biomed Mater Eng 1999;9:197-207.
- 23 Malchau H HP, Söderman P, Odén A. *Prognosis of total hip replacement: Update and validation of results from the Swedish National Hip Arthroplasty Register. 67th Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, March 15-19, Orlando, USA 2000.*
- 24 Mau H, Schelling K, Heisel C, Wang JS, Breusch SJ. *Comparison of various vacuum mixing systems and bone*

- cements as regards reliability, porosity and bending strength. *Acta Orthop Scand* 2004;75:160-72.
- ²⁵ Wahlig H, Buchholz HW. [Experimental and clinical studies on the release of gentamicin from bone cement]. *Chirurg* 1972;43:441-5.
- ²⁶ Penner MJ, Masri BA, Duncan CP. Elution characteristics of vancomycin and tobramycin combined in acrylic bone-cement. *J Arthroplasty* 1996;11:939-44.
- ²⁷ Chiu FY, Chen CM, Lin CF, Lo WH. Cefuroxime-impregnated cement in primary total knee arthroplasty: a prospective, randomized study of three hundred and forty knees. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A:759-62.
- ²⁸ Naylor PT, Myrsvik QN, Gristina A. Antibiotic resistance of biomaterial-adherent coagulase-negative and coagulase-positive staphylococci. *Clin Orthop Relat Res* 1990;261:126-33.
- ²⁹ Mah TF, O'Toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. *Trends Microbiol* 2001;9:34-9.
- ³⁰ Hendriks JG, Neut D, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Bacterial survival in the interfacial gap in gentamicin-loaded acrylic bone cements. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:272-6.
- ³¹ Kendall RW, Duncan CP, Beauchamp CP. Bacterial growth on antibiotic-loaded acrylic cement. A prospective in vivo retrieval study. *J Arthroplasty* 1995;10:817-22.
- ³² van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van Der Mei HC, Busscher HJ. *Staphylococcus aureus* biofilm formation on different gentamicin-loaded polymethylmethacrylate bone cements. *Biomaterials* 2001;22:1607-11.
- ³³ Sanzen L, Walder M. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci in an orthopaedic department. *J Hosp Infect* 1988;12:103-8.
- ³⁴ Gallo J, Kolar M, Florschütz AV, Novotný R, Pantucek R, Kesselova M. In vitro testing of gentamicin-vancomycin loaded bone cement to prevent prosthetic joint infection. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005;149:153-8.
- ³⁵ Neut D, van de Belt H, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Residual gentamicin-release from antibiotic-loaded polymethylmethacrylate beads after 5 years of implantation. *Biomaterials* 2003;24:1829-31.
- ³⁶ Sterling GJ, Crawford S, Potter JH, Koerbin G, Crawford R. The pharmacokinetics of Simplex-tobramycin bone cement. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:646-9.
- ³⁷ Hendriks JG, Neut D, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. The release of gentamicin from acrylic bone cements in a simulated prosthesis-related interfacial gap. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2003;64:1-5.
- ³⁸ Espehaug B, Engesaeter LB, Vollset SE, Havelin LI, Langeland N. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. Review of 10,905 primary cemented total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register, 1987 to 1995. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:590-5.
- ³⁹ Stucki G, Sangha O, Stucki S, Michel B, Tyndall A, Dick W, et al. Comparison of the WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) osteoarthritis index and a self-report format of the self-administered Lequesne-Algofunctional index in patients with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:79-86.