

Heinz Winkler<sup>1</sup>

# Einzeitiger Wechsel infizierter Knieendoprothesen

## *One-stage exchange of infected total knee replacement*

**Zusammenfassung:** Infektionen sind nach wie vor die gefürchtetste Komplikation in der Endoprothetik, für eine anhaltende Sanierung ist zumeist die Entfernung der Prothese erforderlich. Diskussionen fokussieren sich vor allem um die Frage, ob der Wiedereinbau einer neuen Prothese in einem oder mehreren Schritten erfolgen soll. Der zwei- oder mehrzeitige Wechsel gilt nach wie vor als Goldstandard, obwohl es mangels kontrollierter Studien keinerlei Evidenz für dessen Überlegenheit gibt. Meta-Analysen zeigen vergleichbare Ergebnisse mit beiden Methoden hinsichtlich Beherrschung der Infektion, wobei jedoch der einzeitige Wechsel klare Vorteile hinsichtlich Morbidität und Mortalität der Patienten aufweist. Hinsichtlich Komplikationen, Lebensqualität und Kosten ist ein einzeitiger Wechsel eindeutig zu bevorzugen. Durch Berücksichtigung der besonderen Verhältnisse von Biofilm-assoziierten Infektionen ist eine weitere Verbesserung der Ergebnisse möglich. Lokale Applikation von Antibiotika ist erforderlich, um auch Biofilmreste zu eliminieren, wobei biologische Träger deutlich effizienter erscheinen als Knochenzement.

*Schlüsselwörter:* Knieendoprothese, KTEP-Infektion, Biofilm, einzeitiger Wechsel, Lebensqualität, lokale antimikrobielle Therapie, Antibiotika-Träger

### Zitierweise

Winkler H: Einzeitiger Wechsel infizierter Knieendoprothesen. OUP 2017; 9: 446–451 DOI 10.3238/oup.2017.0446–0451

**Summary:** Infection still is the most feared complication in total joint replacement, usually removal of the prosthesis is prerequisite for cure. Discussions mainly focus on the question whether re-implantation should be performed in one stage or multiple stages. Two- or multiple stage exchange still is considered the gold standard, although there are no controlled studies showing evidence for superiority of one or the other method. Meta-analyses show comparable results regarding infection control, while showing advantages of one-stage protocols regarding morbidity and mortality. Regarding complications, costs and quality of life (QoL) a one-stage exchange clearly is preferable. Respecting the special conditions of biofilm, associated infection results may be further optimized. Local application of antibiotics in high concentration is required for eliminating biofilm remnants whereas biological carriers appear markedly more efficient than bone cement.

*Keywords:* total knee replacement, TKR, infection, biofilm, one-stage exchange, quality of life, local antimicrobial therapy, antibiotics carrier

### Citation

Winkler H: One-stage exchange of infected total knee replacement. OUP 2017; 9: 446–451 DOI 10.3238/oup.2017.0446–0451

## Einleitung

Der Siegeszug der Knieendoprothetik war von Anfang an überschattet von Infektionen, die nach wie vor die meistgefürchtete Komplikation darstellen. Eine infizierte Knieendoprothese kann lediglich in den ersten Tagen nach Auftreten von Symptomen mittels Debridement und Antibiotikagabe (DAIR) erhalten werden. Nach Ablauf von Tagen bis wenigen Wochen besteht nur durch deren Entfernung eine realistische Chance auf

eine anhaltende Infekt-Kontrolle. Wir wissen seit einigen Jahren, dass chronische Infektionen durch Biofilme verursacht sind, die mit etablierten Laboruntersuchungen und bakteriellen Kulturen oft nicht erkennbar sind und sich durch ihre besondere Lebensweise dem Angriff des Immunsystems und der Antibiotika entziehen [6, 8]. Der Behandlungsverlauf gilt als langwierig, kostenintensiv und extrem belastend für Patienten und Behandlungsteams. Die Bakterien innerhalb des Biofilms ent-

wickeln eine organisierte Lebensweise und sind durch verschiedene Schutzmechanismen nahezu unempfindlich gegen Angriffe des Immunsystems und von Antibiotika. In Biofilmen organisierte Bakterien besitzen eine bis zu 1000-fach höhere Toleranz gegen verfügbare Antibiotika als ihre freilebenden Formen. Die erforderlichen hohen Konzentrationen sind weder mit systemischer Gabe noch mit herkömmlichen Trägern (PMMA, Schwämme) erzielbar. Sind im „race for the surface“ die Bakte-

<sup>1</sup> Osteitis Zentrum, Privatklinik Döbling, Wien, Österreich

rien schneller am Ziel, so genügen Sekunden für ihre irreversible Anheftung und wenige Tage zur Ausbildung eines durchorganisierten Biofilms.

Systemisch erzielbare Antibiotikakonzentrationen können planktonische Bakterien eliminieren, radikales Debridement beseitigt die größte Menge von sessilen Biofilmen. Es lässt sich jedoch kaum vermeiden, selbst bei sorgfältigster chirurgischer Reinigung, dass mikroskopische Reste von Biofilmen am Ort verbleiben und Ausgangspunkt für ein Rezidiv darstellen können. Biofilm-Fragmente sind der wahre Gegner bei all unseren Behandlungsversuchen, und wir müssen unsere Behandlungskonzepte darauf abstimmen!

Eine weitere Problematik besteht in häufig vorliegenden Knochendefekten, bedingt durch die osteolytische Wirkung der Infektion an sich, aber auch durch gelockerte Implantate und chirurgisches Debridement. Allogene Knochentransplantate würden sich zur Rekonstruktion anbieten, gelten jedoch in unbehandelter Form als kontraindiziert bei Verdacht auf bestehende Infektion.

### Biofilm-gezielte Therapie

Zahlreiche Substanzen mit Biofilm-Aktivität sind bereits bekannt, nach weiteren wird intensiv geforscht. In der klinischen Praxis ist bisher jedoch noch keine anwendbar, ein chirurgischer Eingriff ist nach wie vor unvermeidbar. Wir haben jedoch mit den vorhandenen Mitteln eine ausgezeichnete Heilungschance, sofern wir 5 Grundregeln beachten (5D-Regel):

#### 1. Detect

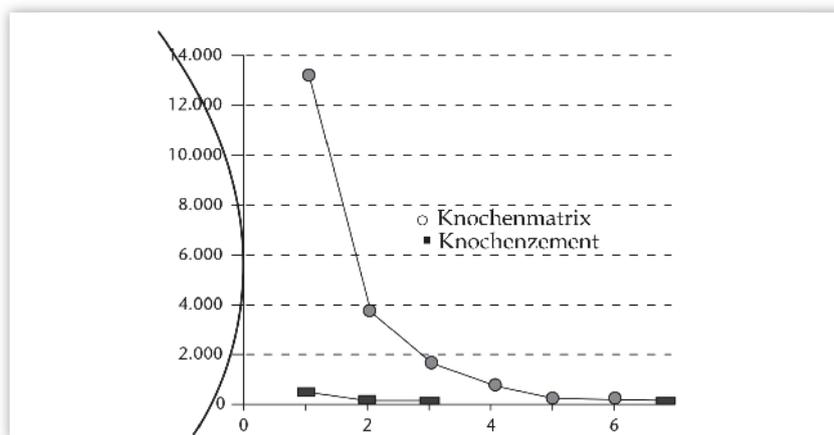
Vor jeder Operation sollte die Ausdehnung des Infekts so exakt wie möglich lokalisiert werden. Dazu sollten alle zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren wie CT, MR, Szintigrafie mit SPECT etc. genutzt werden.

#### 2. Debride

Die Menge an Biofilm sollte durch Entfernung aller Fremdkörper und radikales Debridement der identifizierten Areale so drastisch wie möglich reduziert werden.

#### 3. Disrupt

Biofilme an sklerosierten oder narbigen Oberflächen der anliegenden Gewebe sollten durch Anfrischung mit Raspeln, Fräsen etc. und Hochdruck-Lavage mit gleichzeitiger Absaugung abgetragen



**Abbildung 1** Freisetzung von Vancomycin aus hochgereinigter und imprägnierter Spongiosa (Matrix) und aus Knochenzement bei vollständigem Austausch der Umgebungsflüssigkeit alle 24h. Im Gegensatz zu Zement sind die erzielten Konzentrationen imstande, auch Biofilmreste zu eliminieren.

Träger für Vancomycin	Matrix	Zement
Speicherfähigkeit/10cc	1 g	0,1 g
Verfügbarkeit	> 90 %	< 10 %
Release 1.Tag	10.000–20.000 mg/l	40–400 mg/l
Release 6.Tag	60–130 mg/l	Spuren
Release 100.Tag	0	Spuren

**Tabelle 1** Antibiotikaträger – Knochenmatrix versus Knochenzement

werden, wobei sie auch in einzelne Bruchstücke zerrissen werden. Fragmente von Bio-Filmen sind deutlich empfindlicher gegenüber Antibiotikawirkung als intakte, organisierte Gemeinschaften [7].

#### 4. Dead space management

Der nach Debridement verbleibende Totraum sollte so vollständig wie möglich mit Material gefüllt werden, das gegen bakterielle Wiederbesiedelung geschützt ist.

#### 5. Decontaminate

Noch verbleibende mikroskopische Biofilmreste sollten durch ausreichend hohe und anhaltende Antibiotikaspiegel vor Ort eliminiert werden [12].

Wenn es gelingt, alle 5 Forderungen optimal zu erfüllen, so sollte eine vollständige Keimelimination und somit auch die Möglichkeit einer sofortigen

Versorgung mit Implantaten gewährleistet sein. Die Punkte 1–4 entsprechen weitestgehend den bereits etablierten Regeln der septischen Chirurgie. Für eine gesicherte Dekontamination des Implantatlagers sind jedoch weitaus höhere Antibiotikaspiegel erforderlich, als mit systemischer Gabe erzielbar.

### Einzeitiger oder zweizeitiger Wechsel?

Im Konsensus-Meeting von Philadelphia wurden sowohl one-stage als auch two-stage als "reasonable option" klassifiziert [20]. Es gibt keine randomisierten Studien, die die Überlegenheit einer der beiden Optionen hinsichtlich Infekt-Beherrschung nachweisen, in Meta-Analysen wurden keine statistisch

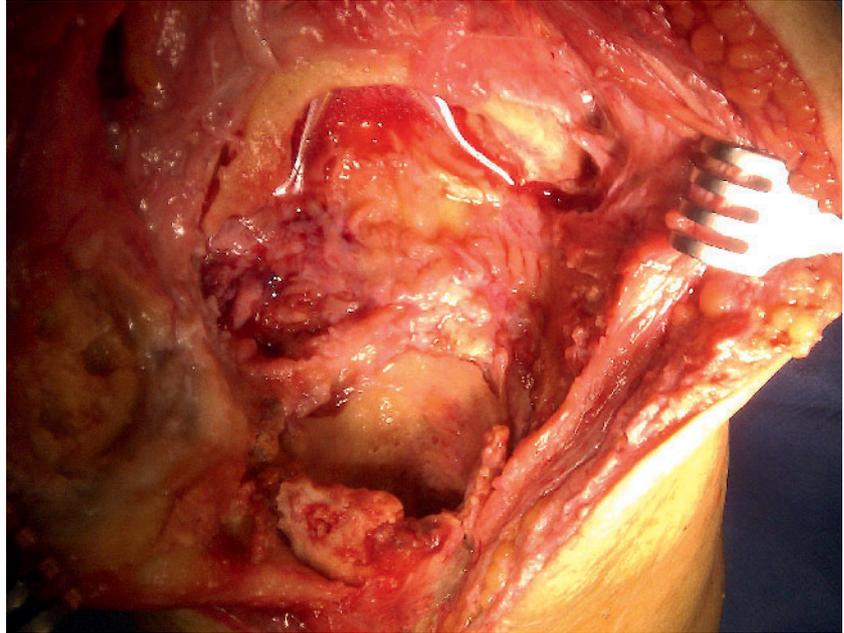


**Abbildung 2a** Patientin, 67 Jahre, Z.n. insgesamt 11 Operationen, darunter 2x zweizeitiger Wechsel mit Spacer und zementierter KTEP. Neuerliche Lockerung und Infekt mit Methicillin-resistentem Staph. Epid. Mit der Patientin wurde praeoperativ besprochen, dass die OP in erster Linie der Beseitigung des Infekts dient, die zementfreien Implantate seien als potenziell permanente Platzhalter bis zu einer möglichen 2. Operation zu betrachten.

signifikanten Unterschiede gefunden [9, 2, 10]. Hingegen besteht Evidenz für eine hohe Mortalität bei mehrzeitigem Vorgehen [3, 25] sowie eine klare Verbesserung der Lebensqualität bei einzeitigem Wechsel [23].

### Einzeitiger Wechsel mit Antibiotika-Zement

Der Gedanke, eine Prothesen-Infektion mit nur einem Eingriff zu sanieren, führte Ende der 70er Jahre zur Entwicklung von Antibiotika-beladenem Zement [4]. Dessen Anwendung bei einzeitigen Wechseloperationen erbrachte in der Endoklinik Hamburg Erfolgsraten von über 90 % [24], trotzdem fand diese Technik keine allgemeine Verbreitung. Voraussetzung für einen möglichen Erfolg ist ein supra-radikales Debridement, zumeist mit Entfernung der periartikulären ligamentären Strukturen, sowie die Kenntnis des Erregers. Durch Zumi-



**Abbildung 2b** Nach Entfernung der gelockerten Prothese, des Zements und Granulationsgewebes zeigen sich die ausge dehnten Knochendefekte. Condylen sowohl femoral als auch tibial praktisch vollständig konsumiert, die verbliebene Corticalis ausgedünnt und sklerosiert.

schung von geeigneten Antibiotika zum Zement kann eine Wiederbesiedelung durch planktonische Erreger verhindert werden. Die erzielbaren lokalen Konzentrationen sind allerdings zu gering, um auch Biofilmreste zu eliminieren [11, 16]. Vielmehr können sie durch langjährige Abgabe subinhibitorischer Mengen sogar Resistenzen induzieren [5]. Ein weiterer Grund für die schlechte Akzeptanz lag wohl in der Problematik jener Fälle, die durch die Operation NICHT saniert werden konnten. Die neuerliche Entfernung einer gut einzementierten gestielten Prothese ist extrem schwierig und stets mit zusätzlichen Schäden am knöchernen Lager verbunden. Die Verhältnisse werden von Eingriff zu Eingriff immer schlechter.

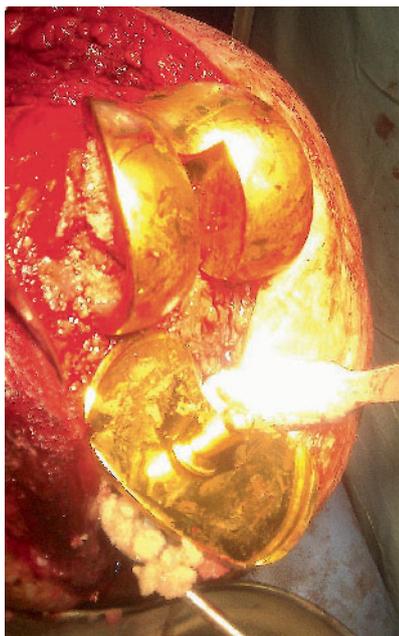
### Mehrzeitiger Wechsel mit Spacer

Die derzeit am häufigsten angewendete Strategie bei infizierten Implantaten besteht in einem mehrzeitigen Vorgehen. Um die Neuversorgung zu erleichtern werden dabei zumeist Platzhalter aus Antibiotika-beladenem Knochenzement im Intervall implantiert. Mittlerweile wurde mehrfach nachgewiesen, dass Antibiotika-beladene Spacer zwar ei-

nen kurzfristigen Schutz gegen Besiedelung durch planktonische Keime bieten, gegen Biofilm-Reste sind die erzielbaren Antibiotikakonzentrationen jedoch zu niedrig und zu kurzzeitig wirksam [17]; die Mehrzahl explantierter Spacer ist von Biofilmen besiedelt [1, 13]. Darüber hinaus sind sie instabil, nur begrenzt belastbar und mit einer Komplikationsrate von über 50 % (Brüche, Luxationen, Knochenarrosion) [15] behaftet. Sie müssen jedenfalls wieder entfernt werden. Kommerziell hergestellte Spacer gleichen sich mehr und mehr an herkömmliche Endoprothesen an, sowohl hinsichtlich verwendeter Materialien (CoCr, PE) als auch Preis. Unabhängig vom verwendeten Material wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Re-Infektionsrate nach Spacer-Implantation beobachtet [14]. Warum nicht gleich ein Implantat verwenden, das im Fall einer erfolgreichen Keimelimination in situ verbleiben kann?

### Imprägnierte Allografts als Antibiotika-Träger

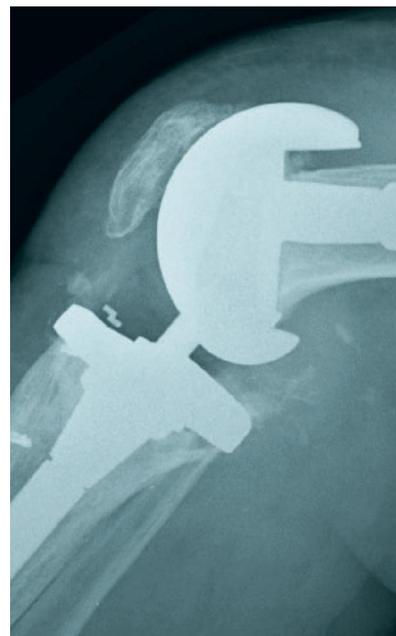
Knochenspongiosa kann mittels spezieller Reinigungs- und Imprägnier-Verfahren zur Aufnahme und Speicherung enormer Antibiotikamengen aufbereitet



**Abbildung 2c** Nach Anfrischung der Oberflächen mittels Hochgeschwindigkeitsfräse wurden die metaphysären Hohlräume mit Vancomycin-impregnierter Spongiosa (Osteomycin V) aufgefüllt und fest impaktiert. Anschließend Implantation der zementfreien Endoprothese (semi-constrained). Die Rekonstruktion der Condylen erfolgt teils strukturell, teils mit der Prothese als Widerlager mittels impaction grafting. Insgesamt wurden ca. 120 cc eingebracht, entsprechend ca. 12 g Vancomycin.



**Abbildung 2d** 3 Monate postoperativ ist die Patientin beschwerdefrei bei voller Belastung des operierten Kniegelenks. Keinerlei Hinweis auf Infekt, die transplantierte Spongiosa noch gut vom Eigenknochen abgrenzbar, Implantate in unveränderter Positionierung ohne Lockerungszeichen.



**Abbildung 2e** Nach 1,5 Jahren Beschwerdefreiheit kam es relativ plötzlich zum Wiederauftreten von starken Schmerzen. Radiologisch erkennt man eine Lockerung der Femurkomponente mit Nachsinken in das Femur um ca. 15 mm. Die Tibiakomponente in unveränderter Positionierung ohne Lockerungszeichen, mit teilweiser Inkorporation der Transplantate.

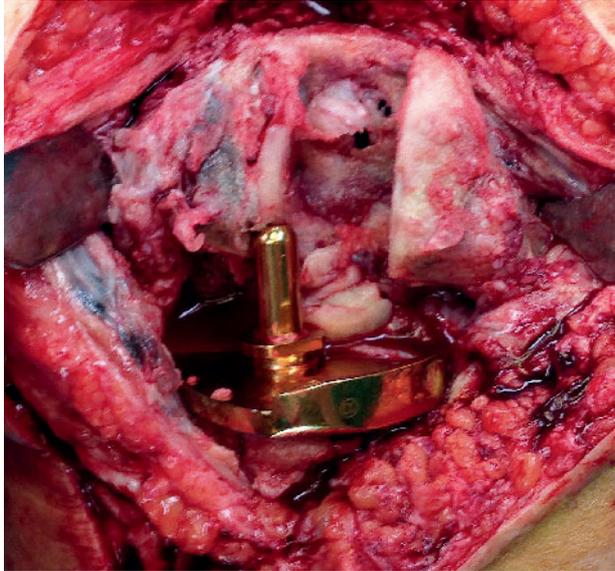
werden. Dabei wird Transplantatknochen von Organ- oder Lebendspendern durch verschiedene Behandlungsschritte von allen antigenen Bestandteilen wie Knochenmark befreit. Als ausgezeichnetes Reinigungsmedium hat sich superkritisches CO<sub>2</sub> erwiesen. Damit bleibt die mechanisch relevante Knochenstruktur, bestehend aus Knochengrundsubstanz und Mineralien, unversehrt erhalten. Durch die schonende Präparation besitzen die Allografts optimale osteokonduktive Eigenschaften. Mittels spezieller Imprägniermethoden kann derart präparierter Knochen direkt mit Antibiotika beladen werden. Es resultiert ein „antibiotic bone compound“ (ABC) mit 10-fach höherem Antibiotikagehalt als Knochenzement [20]. Die gespeicherten Mengen werden zudem binnen Wochen vollständig freigesetzt, während im Zement 90 % des Antibiotikums nicht verfügbar sind (Abb. 1). ABC-Transplantate pro-

duzieren erstmals ausreichend hohe und länger anhaltende Wirkspiegel am Ort der Infektion, die in der Lage sind, auch verbliebene Biofilmreste zu penetrieren und die darin enthaltenen Keime zu eliminieren. Durch die optimierte Wirkstoffabgabe gelangen die Antibiotika kaum in den Blutkreislauf – Nebenwirkungen werden dadurch vermieden. Durch vollständige Abgabe binnen Wochen ist die Gefahr von Resistenzbildungen minimiert. Die Rekonstruktionen sind sofort bedingt tragfähig, deren Einheilung in den Eigenknochen wird durch die Imprägnierung nicht beeinflusst [21].

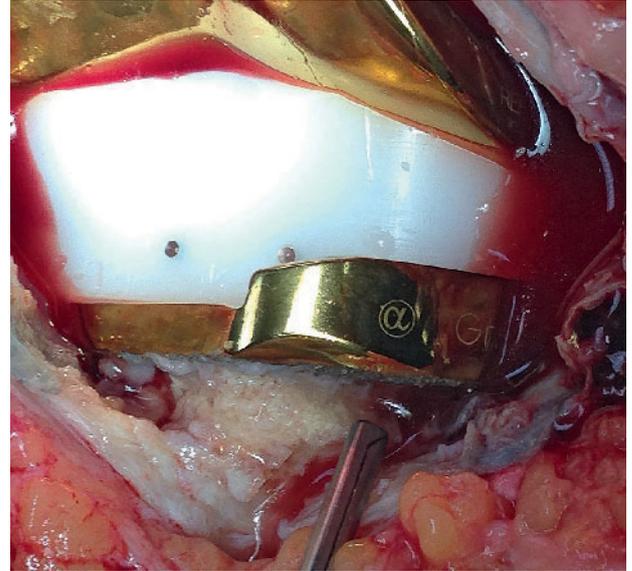
### Einzeitiger Wechsel ohne Zement

Auf Basis der Verwendung hochgereinigter Spongiosa, die in einer speziellen Technik mit Vancomycin bzw. Tobra-

mycin imprägniert wird (Osteomycin V bzw. T), führen wir routinemäßig einzeitige Versorgungen bei infizierten Knieendoprothesen durch [18]. Stets werden liegende Implantate und Zementreste vollständig entfernt und ein radikales Knochen- und Weichteil-Debridement durchgeführt, sklerosierte Oberflächen werden bis in durchblutete Lagen angefrischt. Nach Reinigung mittels Jet-Lavage werden Abdeckung und Instrumentarium gewechselt, die weitere Präparation erfolgt als „aseptische“ Operation. Die imprägnierten Allografts werden in die angefrischten Knochendefekte eingebracht und mittels „impaction grafting“ stabilisiert. Die Wahl der Implantate richtet sich vor allem nach den Stabilitätsverhältnissen. Wir verwenden stets modulare Implantate mit diaphysärer Stielverankerung, wobei die Stiele selbst immer zementfrei eingebracht werden. Artikuläre Oberflächen können, je nach Implantattyp, zementiert



**Abbildung 2f** Bei der Re-Revision 6 Monate später zeigt sich nach Entfernung des gelockerten Femurteils ein Teil der transplantierten Spongiosa resorbiert, der Rest jedoch ausgezeichnet inkorporiert und vaskularisiert. Insbesondere sind die Femurcondylen bereits wieder rekonstituiert. Die Tibiakomponente fest, mit Anwuchs der transplantierten Spongiosa an den porous coated Anteil. In 6 abgenommenen bakteriellen Kulturen sowie in der Sonikation der explantierten Prothese keinerlei Keimwachstum. Insgesamt wesentlich bessere Verhältnisse als bei der Voroperation und optimale Bedingungen für die definitive Versorgung mit einer Hinged-Prothese.



**Abbildung 2g** In der Detailaufnahme ist die transplantierte Spongiosa mit dem Porocoat der Tibiakomponente reaktionslos verwachsen.

oder unzementiert gehalten werden. Eine nachträgliche zusätzliche Defektfüllung mit ABC um die Prothese ist möglich. Die transplantierte Spongiosa wird in den folgenden Monaten zu körpereigenem Knochen remodelliert.

### Unzementierte Implantate als potenziell permanente Platzhalter

Zementfreie Stiele mit gutem Corticalis-kontakt verleihen der Rekonstruktion primäre Stabilität, verwachsen jedoch nicht mit dem Knochen. Umgeben von Antibiotika-impregnierter Spongiosa sind die Implantate gegen Keimbesiedelung besser geschützt als AB-Spacer und (falls die Infektion nicht beherrscht werden sollte) genauso leicht zu entfernen wie ein Spacer. Sie sind somit potenziell permanent und bleiben tatsächlich permanent in 9 von 10 Fällen. In jedem Fall gewährleisten Sie eine rasche Rehabilitation des Patienten mit kurzen Krankenhausaufenthalten und verbesserter Funktion. Abbildung 2 zeigt einen Fall,

in dem sich der zementfreie Spacer zum Teil als temporär (Femur) und zum Teil als permanent (Tibia) herausstellte.

Wir überblicken derzeit ein Krankengut von einzeitigen Wechseloperationen mit AB-Spongiosa bei 68 infizierten KTEPs mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 2 Jahren, hauptsächlich Fälle mit zahlreichen fehlgeschlagenen Voroperationen [19]. Dabei fanden wir Re-Infektionen bei 5 von 68 Knieendoprothesen. Bemerkenswert erscheint, dass die wenigen Rezidive stets innerhalb weniger Monate postoperativ auftraten und fast ausschließlich Mischinfektionen mit gramnegativen Erregern oder Pilzen betrafen. Infektionen mit grampositiven Erregern erscheinen dagegen ausgezeichnet beherrschbar, insbesondere fanden wir bisher kein einziges Rezidiv mit MRSA. Rezidive nach Ablauf von mehr als 2 Jahren Infektfreiheit wurden bisher nicht beobachtet. Je nach Indikation kann somit Infektfreiheit in über 90 % der Fälle mit einer einzigen Operation erzielt werden. Durch die neue Technik wurden Behandlungszeiten dramatisch verkürzt, stationäre

Aufenthalte betragen im Schnitt weniger als 2 Wochen, Rehabilitation erfolgt wie bei einem „aseptischen“ Wechsel. Die einhergehenden Belastungen für die Patienten konnten damit auf ein Minimum reduziert werden. Im Falle eines Fehlschlags finden sich stets günstigere Verhältnisse als bei der vorangegangenen Operation. OUP

**Interessenkonflikt:** Präsident der European Cell and Tissue Bank ECTB (Österreichische Gewebekbank Gemeinnütziger Verein), Gesellschafter der BioTiss Biotechnologie GmbH, Consultant bei LIMA SppA, Editor in Chief des Journal of Bone and Joint Infection, Vorstandsmitglied (Past President) der European Bone and Joint Infection Society EBJIS

#### Korrespondenzadresse

Dr. med. Heinz Winkler  
 Osteitis Zentrum, Privatklinik Döbling  
 Heiligenstaedter Strasse 57-63  
 A-1190 Wien, Österreich  
 heinz.winkler@speed.at

## Literatur

1. Bereza P, Ekiel A, Augusciak-Duma A et al.: Comparison of cultures and 16S rRNA sequencing for identification of bacteria in two-stage revision arthroplasties: preliminary report. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; 17: 138
2. Beswick A, Elvers D, Smith AJ, Goberman-Hill R, Lovering A, Blom AW: What is the evidence base to guide surgical treatment of infected hip prostheses? systematic review of longitudinal studies in unselected patients. *BMC Med* 2012; 10: 18
3. Blumenfeld TJ: Does the infection or the treatment kill the patient?: Commentary on an article by Benjamin Zmistowski, BS, et al.: „Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality“. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: e200 (201–202)
4. Buchholz HW, Engelbrecht H: [Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins]. *Chirurg* 1970; 41: 511–515
5. Corona PS, Espinal L, Rodriguez-Pardo D, Pigrau C, Larrosa N, Flores X: Antibiotic susceptibility in gram-positive chronic joint arthroplasty infections: increased aminoglycoside resistance rate in patients with prior aminoglycoside-impregnated cement spacer use. *J Arthroplasty* 2014; 29: 1617–1621
6. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318–1322
7. El-Azizi M, Rao S, Kanchanapoom T, Khardori N: In vitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4: 2
8. Gristina AG, Costerton JW: 1985; Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 264–273
9. Jansen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamaki J, Puolakka T, Konttinen YT: Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop* 2009; 80: 67–77
10. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Lengguerrand E, Blom AW, Beswick AD: Re-Infection Outcomes Following One-And Two-Stage Surgical Revision of Infected Knee Prosthesis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0151537
11. Neut D, Hendriks JG, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ: Pseudomonas aeruginosa biofilm formation and slime excretion on antibiotic-loaded bone cement. *Acta Orthop* 2005; 76: 109–114
12. Post V, Wahl P, Richards RG, Moriarty TF: Vancomycin displays time dependent eradication of mature Staphylococcus aureus biofilms. *J Orthop Res* 2016; doi:10.1002/jor.23291
13. Sorli L, Puig L, Torres-Claramunt R et al.: The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection: the use of sonication to aid bacteriological analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 249–253
14. Spivey JC, Guild GN 3rd, Scuderi GR: Use of Articulating Spacer Technique in Revision Total Knee Arthroplasty Complicated by Sepsis: A Systematic Meta-Analysis. *Orthopedics* 2017; 40: 212–220
15. Struelens B, Claes S, Bellemans J: Spacer-related problems in two-stage revision knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2013; 79: 422–426
16. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ: Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 557–571
17. 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: 1607–1611
18. Winkler H: One-Stage Exchange of Infected Total Knee Arthroplasty: Effective Antimicrobial Treatment and Biological Reconstruction Using Antibiotic Impregnated Allograft. In J. Parvizi (Ed.), *The Knee: Reconstruction, Replacement, and Revision* Brooklandville, Maryland: Data Trace Publishing Company, 2013, Vol. 2: 109; 101–109
19. Winkler H: Treatment of chronic orthopaedic infection. *EFORT Open Rev* 2017; 2: 110–116
20. Winkler H, Haiden P: Treatment of Chronic Bone Infection. *Operative Techniques in Orthopaedics* 2016; 26: 2–11
21. Winkler H, Haiden P: Allograft Bone as Antibiotic Carrier. *J Bone Jt Infect*, 2017; 2: 52–62
22. Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A: In vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 423–428
23. Wolf CE, Gu NY, Doctor JN, Manner PA, Leopold SS: Comparison of One and Two-Stage Revision of Total Hip Arthroplasty Complicated by Infection: A Markov Expected-Utility Decision Analysis. *J. Bone Joint Surg. Am* 2011; 93: 631–639
24. Zahar A, Kendoff DO, Klatté TO, Gehrke TA: Can Good Infection Control Be Obtained in One-stage Exchange of the Infected TKA to a Rotating Hinge Design? 10-year Results. *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474: 81–87
25. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J: Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 2177–2184