

# Infektionsschutz in der Knieendoprothetik

Vitali Gorennoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen





**Schriftenreihe  
Health Technology Assessment (HTA)  
In der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Infektionsschutz in der Knieendoprothetik**

---

**Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen**

Medizinische Hochschule Hannover

## **Wir bitten um Beachtung**

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI ([www.dimdi.de](http://www.dimdi.de) – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift *GMS Health Technology Assessment* ([www.egms.de](http://www.egms.de)).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

---

## **Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

### **Kontakt**

DAHTA  
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information  
Waisenhausgasse 36-38a  
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525  
Fax: +49 2214724-340

E-Mail: [dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)  
[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 104  
ISSN: 1864-9645  
1. Auflage 2010  
DOI: 10.3205/hta000088L  
URN: urn:nbn:de:0183-hta000088L1

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnisse</b> .....	V
Tabellenverzeichnis .....	V
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Glossar .....	VI
<b>Zusammenfassung</b> .....	1
<b>Abstract</b> .....	3
<b>Kurzfassung</b> .....	5
Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund .....	5
Fragestellung.....	5
Methodik.....	5
Ergebnisse .....	6
Diskussion .....	8
Schlussfolgerungen.....	8
<b>Summary</b> .....	9
Health political and scientific background .....	9
Research questions .....	9
Methods.....	9
Results .....	10
Discussion .....	11
Conclusions.....	12
<b>Hauptdokument</b> .....	13
<b>1 Gesundheitspolitischer Hintergrund</b> .....	13
<b>2 Wissenschaftlicher Hintergrund</b> .....	14
2.1 Gelenkendoprothesen.....	14
2.1.1 Definition und Aufteilung der Gelenkendoprothesen .....	14
2.1.2 Stoffe der Gelenkendoprothesen.....	14
2.1.3 Besonderheit der Kniegelenkendoprothesen.....	15
2.1.4 Anzahl von Erst- und Wechseloperationen in der Knieendoprothetik in Deutschland ....	16
2.2 Infektionen nach Gelenkendoprothetik .....	16
2.2.1 Infektion als eine der möglichen Komplikationen in der Gelenkendoprothetik .....	16
2.2.2 Entstehung von Infektionen in der Gelenkendoprothetik.....	17
2.2.3 Diagnostik und Therapie einer Infektion bei Gelenkendoprothetik.....	18
2.2.4 Infektionsrisiko bei der Gelenkendoprothetik.....	19
2.3 Infektionsschutzmaßnahmen bei Gelenkendoprothetik.....	20
2.3.1 Definition und Unterteilung von Infektionsschutzmaßnahmen .....	20
2.3.2 Empfehlungen zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet .....	21
2.3.3 Besonderheit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik .....	23
<b>3 Fragestellung</b> .....	25
3.1 Medizinische Bewertung .....	25
3.2 Gesundheitsökonomische Bewertung .....	25
3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	25
<b>4 Methodik</b> .....	26
4.1 Medizinische Bewertung .....	26
4.1.1 Recherchestrategie.....	26
4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26

4.1.3	Zusätzliche Informationsquellen .....	26
4.1.4	Datenauswertung und Informationssynthese .....	27
4.2	Gesundheitsökonomische Bewertung .....	27
4.2.1	Informationsquellen und Recherchestrategie .....	27
4.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
4.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	28
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
5.1	Medizinische Bewertung .....	29
5.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche .....	29
5.1.2	Bewertung der Publikationen zu Hygienemaßnahmen .....	31
5.1.3	Bewertung der Publikationen zur Antibiotikaprophylaxe .....	33
5.1.4	Bewertung der Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken .....	39
5.2	Gesundheitsökonomische Bewertung .....	42
5.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	42
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>43</b>
6.1	Medizinische Bewertung .....	43
6.1.1	Methodische Aspekte.....	43
6.1.1.1	Literaturrecherche.....	43
6.1.1.2	Primärstudien.....	43
6.1.1.3	Systematische Übersichten .....	45
6.1.1.4	Endoprothesenregister .....	46
6.1.1.5	Informationssynthese.....	47
6.1.2	Interpretation der Ergebnisse.....	47
6.1.2.1	Hygienemaßnahmen .....	47
6.1.2.2	Antibiotikaprophylaxe.....	48
6.2	Gesundheitsökonomische Bewertung .....	51
6.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	51
<b>7</b>	<b>Beantwortung der Fragestellung</b> .....	<b>52</b>
7.1	Medizinische Bewertung .....	52
7.2	Gesundheitsökonomische Bewertung .....	52
7.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	52
<b>8</b>	<b>Schlussfolgerungen</b> .....	<b>53</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>55</b>
<b>10</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>69</b>

## Verzeichnisse

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Literaturrecherche, medizinische Bewertung .....	29
Tabelle 2:	Identifizierte systematische Übersichten zu Antibiotikaprophylaxe .....	30
Tabelle 3:	Publikationen mit Daten aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken .....	41
Tabelle 4:	Ergebnisse der Literaturrecherche, gesundheitsökonomische Bewertung .....	42
Tabelle 5:	Ergebnisse der Literaturrecherche, ethische, soziale und juristische Bewertung .....	42
Tabelle 6:	Protokoll der Recherche vom 17.06.2009 .....	69

### Abkürzungsverzeichnis

AR96	Deutsches Ärzteblatt
AZ72	Global Health (Datenbank)
BA00	BIOSIS Preview (Datenbank)
BQS	Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCMed (Datenbank)
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Datenbank)
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DD83	Derwent Drug File (Datenbank)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM00	EMBASE (Datenbank)
GA03	gms (Datenbank)
GMS	German medical science
HEPA	Hochwirksamer Partikelluftfilter (engl.: high efficiency particulate airfilter)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (engl.: Health Technology Assessment)
IA70	IPA (Datenbank)
II98	ISTPB + ISTEP/ISSHP (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IN00	Social SciSearch (Datenbank)
IS00	SciSearch (Datenbank)
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank

### Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

ME00	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
MRE	Multiresistenter Erreger
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
OVID	Datenbank Rechercheoberfläche
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: randomised controlled trials)
RKI	Robert Koch-Institut
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank

### Glossar

Abrieb	Durch die Reibung entstehende Materialablösung.
Adipositas	Vermehrung des Körperfetts über Normalmaß.
Allokation	Patientenzuordnung in die Studiengruppen.
Alloplastische Materialien	Künstliche (körperfremde) Materialien.
Anämie	Blutarmut.
Antibiotikum	Gegen Bakterien wirkendes Arzneimittel.
Antiseptik	Maßnahme zur Abtötung, Inaktivierung oder Wachstumshemmung von Mikroorganismen.
Aquacel-Wundverband	Wundverbandsname.
Artikulation	Bewegung von Gelenken.
Arthrodeese	Gelenkversteifung.
Arthrose	Degenerative Gelenkerkrankung.
Arthrofibrose	Bildung von Bindegewebe im Gelenk.
Aseptisch	Keimfrei.
Bakteriämie	Vorhandensein von Bakterien im Blutkreislauf.
Bilateral	Zweiseitig.
Biofilm	Eine dünne Schleimschicht, in der Mikroorganismen (z. B. Bakterien, Algen, Pilze, Protozoen) eingebettet sind.
Bikondyläre Endoprothesen	Endoprothesen ersetzen zwei Gelenkflächen.
Confounder	Ein Störfaktor, der die wirkliche Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße verfälscht.
Cox-Regressionsanalyse	Statistische Auswertungsmethode.
Cultiplast-Wundverband	Wundverbandsname.



**Glossar – Fortsetzung**

Debridement	Wundausschneidung.
Dichotom	Eingeteilt in zwei Mengen, die einander genau entgegengesetzt sind.
Drainage	Ableitung von Wundsekreten.
Elektiveingriff	Geplante Operation.
Endogen	Vom eigenen Körper stammend.
Endoprothese	Im Körper verankertes künstliches Ersatzstück.
Epidemiologie	Lehre über Ursachen, Folgen und Verbreitung von Krankheiten in der Bevölkerung.
Evidenz	Wissenschaftlicher Nachweis.
Exakter-Fisher-Test	Statistische Auswertungsmethode.
Exogen	Von außerhalb des Körpers stammend.
Exsudat	Austritt von Körperflüssigkeit und Zellen.
Faszie	Gewebe- bzw. Organbegrenzende Bindegewebsschicht
Femoral	Den Oberschenkel betreffend.
Fixed-Effekt-Modell	Statistische Auswertungsmethode.
Follow-up	Nachbeobachtungszeit.
Gepoolte Auswertung	Statistische Auswertungsmethode.
Gleitpaarungen	Aneinandergleitende Materialien eines Kunstgelenks.
Hazard Ratio	Statistisches Maß.
Hämatom	Bluterguss.
Heterotope Knochenbildung	Bildung der Knochengewebe außerhalb des Knochens.
Hochviskos	Sehr zähflüssig.
Hypoxie	Sauerstoffmangel im Gewebe.
Hydroxylapatit	Spezieller Werkstoffname.
I <sup>2</sup> -Statistik	Statistische Auswertungsmethode.
Immunsuppression	Unterdrückung oder Abschwächung der Immunantwort.
Implantation	Einpflanzung in den Körper.
Infektion	Hier: Eindringen, Anhaften und Vermehren von Krankheitserregern in einen menschlichen Körper.
Informierte Einwilligung	Das von Information und Aufklärung getragene Einverständnis des Patienten (für medizinischen Eingriff).
Inlay	Ein Teil der Endoprothese, der fest in einem anderen Teil eingebracht ist.
Intention-to-treat-Analyse	Die Ergebnisse der Patienten werden in der Gruppe analysiert, der sie zu Studienbeginn zugeteilt wurden, unabhängig davon, ob die Patienten eine andere Behandlung erhielten als die ursprünglich geplante.
Interimsprothese	Provisorische Prothese.
Intravenös	In eine Vene.
Intraoperativ	Während der Operation.
Invasiv	Hier: in den Körper eindringend.
Inzision	Hautschnitt.
Ischämie	Verminderung der Durchblutung.

**Glossar – Fortsetzung**

Kauterisieren	Gewebezerstörung (zum Zweck der Blutstillung bzw. Wucherungsentfernung, meistens elektrisch).
Koagulase	Name eines Eiweißes.
Konfidenzintervall	Statistisches Maß.
Konjunktiva	Bindehaut des Auges.
Kontamination	Verseuchung.
Lateral	Seitlich.
Loss-to-follow-up	Studienteilnehmer ohne Daten zu Nachuntersuchungen.
Lungenembolie	Verschluss von Lungengefäßen.
Luxation	Entkopplung von Gelenken oder Endoprothesen.
Maligne	Bösartig.
Manifestation	Hier: Erkennbarwerden der Infektion.
Mantel-Haenzel-Methode	Statistische Auswertungsmethode.
Medial	Mittig.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit.
Nasopharyngealflora	Keime, die den Nasenrachenraum besiedeln.
Nosokomiale Infektion	Infektion entsteht im Zusammenhang mit Aufenthalt in einer medizinischen Einrichtung.
Operationssitus	Operationsort.
Odds Ratio	Chancenverhältnis.
Osteoarthritis	Entzündliche Gelenkerkrankung.
Osteomyelitis	Knochenmarkentzündung.
Ossifikation	Verknöcherung.
Oxygenierung	Sauerstoffzufuhr.
Patellar	Die Kniescheibe betreffend.
Pathogen	Krankheitsauslösend.
Periartikuläre Ossifikation	Bildung von Knochengewebe im Gewebe neben dem Gelenk.
Perioperativ	Um die Operation herum.
Persistierend	Anhaltend, hier: nicht ausheilend.
Postoperativ	Nach der Operation.
Präoperativ	Vor der Operation.
Prophylaxe	Vorsorge.
Psoriasis	Schuppenflechte (Hauterkrankung).
Quasi-randomisierte Studien	Die Zuweisung der Patienten in die Behandlungsgruppen erfolgt nach dem Zufallsprinzip, kann aber vorausgesagt werden (z. B. gerades bzw. ungerades Geburtsdatum, Krankenhausaktennummer etc.).
Random-Effekt-Modell	Statistische Auswertungsmethode.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Ein besonderer Typ von Kohortenstudie mit Zuweisung der Patienten (Randomisierung) in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Resistent	Widerstandsfähig gegen (z. B. ein Antibiotikum).
Revision	Erneute Durchführung einer Behandlung.
Risikofaktoren	Faktoren, die mit der Krankheitsentstehung assoziiert sind.

**Glossar – Fortsetzung**

Sensitivitätsanalyse	Spezielle Auswertungsmethode.
Sepsis	Blutvergiftung.
Sezierende Operationswunde	Ein Sekret absondernde Operationswunde.
Skelettszintigrafie	Nuklearmedizinisches Bildgebungsverfahren.
Standzeit einer Gelenkendoprothese	Funktionsdauer einer Gelenkendoprothese ohne Erneuerungsbedarf.
Subakuter	Weniger heftig verlaufend.
Supplement	Ergänzende Veröffentlichung.
Surveillance	Systematische und kontinuierliche Überwachung.
Synovektomie	Abtragung der Gelenkinnenschleimhaut.
Tegaderm-Wundverband	Wundverbandsname.
Thrombose	Gefäßverschluss durch Blutgerinnsel.
Tibial	Das Schienbein betreffend.
Traumatologie	Unfallheilkunde.
Tribologie	Wissenschaft über Eigenschaften von wechselwirkenden Oberflächen in relativer Bewegung.
Unikondyläre Endoprothesen	Endoprothesen ersetzen nur eine Gelenkfläche.
Univariate Analyse	Statistische Auswertungsmethode.
Validität	Maß für Gültigkeit (Testgütekriterium).
Verblindung	Einhalten des Nichtwissens z. B. von Patienten über Zuordnung der Patienten in eine der Studiengruppen.
Zytostatikatherapie	Therapie mit Zellteilung hemmenden Medikamenten.



# Zusammenfassung

## Wissenschaftlicher Hintergrund

Künstliche Gelenke (Gelenkendoprothesen), darunter auch Kniegelenkendoprothesen, werden bei nicht umkehrbaren Veränderungen der menschlichen Gelenke eingesetzt. Die Implantation (Einpflanzung) einer Gelenkendoprothese ist mit einem erhöhten Risiko für Infektionen verbunden. Zur Vorbeugung von Infektionen werden bestimmte Infektionsschutzmaßnahmen ohne und mit Einsatz von Antibiotika (Hygienemaßnahmen und Antibiotikaprophylaxe) eingesetzt. Der Stellenwert der verschiedenen Maßnahmen ist allerdings unklar.

## Fragestellung

Es stellt sich die Frage nach der klinischen Wirksamkeit, der Kosten-Wirksamkeit sowie nach ethischen, sozialen und juristischen Aspekten beim Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik.

## Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SciSearch etc. im Juni 2009 durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt. Es werden Literaturstellen in die Analyse einbezogen, die klinische Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik beschreiben bzw. bewerten.

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird auch nach gesundheitsökonomischen Studien und Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen sowie juristischen Aspekten des Einsatzes von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik gesucht. Die Informationssynthese aus verschiedenen Quellen erfolgt qualitativ.

## Ergebnisse

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 1.030 Treffer. Aufgrund der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien werden zehn Publikationen in die Auswertung einbezogen.

Ein Wirksamkeitsnachweis für die Anwendung von verschiedenen Hygienemaßnahmen auf hoher Evidenzebene wird durch die vorliegende Arbeit nicht gefunden. Die meisten der unspezifischen Interventionen werden auf Basis von Ergebnissen aus Nicht-RCT ggf. aus Studien zu unterschiedlichen klinischen Indikationen bzw. zu klinisch nicht relevanten Endpunkten sowie aufgrund von Expertenbeschlüssen empfohlen.

Der Wirksamkeitsnachweis für die intravenöse Prophylaxe mit Antibiotika in der Knieendoprothetik auf hoher Evidenzebene fehlt ebenfalls. Bei den Empfehlungen wird die Evidenz aus RCT zur intravenösen Antibiotikaprophylaxe in der Hüftendoprothetik auf die Endoprothetik aller Gelenke einschließlich Kniegelenkersatz übertragen. Es liegt außerdem keine Evidenz für Unterschiede der Wirksamkeit verschiedener Antibiotika in der Knieendoprothetik vor. Starke Hinweise für die Wirksamkeit des Einsatzes eines Antibiotikums im Zement zusätzlich zu einer intravenösen Prophylaxe liegen vor, ein Wirksamkeitsnachweis kann jedoch nur für Operationsräume ohne spezielle Reinluftausrüstung angenommen werden.

## Diskussion

Die Aussagekraft der Ergebnisse aus Nicht-RCT und aus Studien für klinisch nicht relevante Endpunkte ist ziemlich gering. Die ermittelte Evidenz aus Studien zu unterschiedlichen klinischen Indikationen kann grundsätzlich auf Knieersatzoperationen übertragen werden.

### **Schlussfolgerungen**

Durch die vorliegende Analyse können keine Vorschläge zur Änderung der Empfehlungen des Robert-Koch-Instituts hinsichtlich Hygienemaßnahmen und intravenöser Antibiotikaprophylaxe gemacht werden. Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine Empfehlungen zur Auswahl bestimmter Antibiotika ableiten. Der Einsatz eines Antibiotikums im Zement zusätzlich zur intravenösen Prophylaxe ist grundsätzlich zu empfehlen.

Die Kosten-Wirksamkeit verschiedener Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik bleibt unklar. Es gibt keine Hinweise, dass beim Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen ethische, soziale bzw. juristische Konsequenzen zu befürchten sind.

## Abstract

### Scientific background

Man-made joints (joint endoprotheses), including knee endoprotheses, are used in some irreversible diseases of the human joints. The implantation of joint endoprotheses (arthroplasty) is associated with an increased risk for infection. To prevent infections, different interventions without and with the use of antibiotics (hygiene procedures and antibiotic prophylaxis) are used. The benefits of these interventions are not clear yet.

### Research questions

The presented report addresses the questions regarding the medical effectiveness, the cost-effectiveness as well as the ethical, social and legal aspects related to the use of interventions to prevent infections after knee arthroplasty.

### Methods

A systematic literature search is conducted in the medical electronic databases MEDLINE, EMBASE, SciSearch etc. in June 2009 and has been completed by a hand search. The analysis includes publications which describe and/or evaluate clinical data from randomized controlled trials (RCT), systematic reviews of RCT, registers of endoprotheses or databases concerning interventions to prevent infections after knee arthroplasty.

The conducted literature search also aims to identify health-economic studies and publications dealing explicitly with ethical, social or legal aspects in the use of interventions to prevent infections after knee arthroplasty. The synthesis of information from different publications has been performed qualitatively.

### Results

The systematic literature search yields 1,030 hits. Based on the predefined inclusion and exclusion criteria a total of ten publications is included in the analysis.

The presented report does not find evidence of the effectiveness of different hygiene interventions with a high evidence level. Most of the unspecific interventions are recommended on the basis of results from non-RCT, from studies for other clinical indications and/or for clinically not relevant endpoints, as well as on the basis of expert opinions.

The evidence of the effectiveness of intravenous prophylaxis with antibiotics in knee arthroplasty on a high level of evidence is also missing. The recommendations use evidence on the intravenous antibiotic prophylaxis transferred from RCT in hip arthroplasty to the arthroplasty of all joints including knee replacement. Moreover, no evidence is found for differences in the effectiveness between various antibiotics in knee arthroplasty. The presented report finds strong hints for the effectiveness of antibiotics in cement in addition to the intravenous prophylaxis; however, evidence of the effectiveness may be accepted only for operating rooms without clean-air measures.

### Discussion

The conclusiveness of the results from non-RCT and from studies for clinically non-relevant endpoints is relatively low. The determined evidence from studies for other clinical indications may be generally transferred to knee replacement operations.

### Conclusions

No proposal to change the recommendations of the Robert Koch Institute with respect to hygiene interventions and intravenous antibiotic prophylaxis can be made from the presented analysis. Also, no recommendations on the selection of certain antibiotic can be derived from the analysed data. The use of antibiotics in cement in addition to the intravenous prophylaxis may be generally recommended.

The cost-effectiveness of different interventions to prevent infections in knee arthroplasty remains unclear. There are no signs for concern regarding any ethical, social and/or legal consequences in the use of interventions to prevent infections in knee arthroplasty.





## Kurzfassung

### Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Zur Minderung von Bewegungseinschränkungen und Schmerzen der Betroffenen bei nicht umkehrbaren Veränderungen der Gelenke und zur Verbesserung ihrer Lebensqualität werden unter anderem häufig künstlich angefertigte und im Körper verankerte Ersatzgelenke, sogenannte Gelenkendoprothesen, darunter auch Kniegelenkendoprothesen, eingesetzt. Die Zahl der Erstimplantationen von Knie-Totalendoprothesen und die Zahl der Wechseloperationen von Knieendoprothesen (einschließlich Wechsel einzelner Teile) sind mit 146.052 bzw. 10.387 Eingriffen im Jahr 2008 hoch. Angesichts der demografischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass Kniegelenkersatz in der Zukunft weiter an Bedeutung gewinnen wird.

Die Implantation eines künstlichen Gelenks ist mit den generellen Risiken eines größeren operativen Eingriffs und den für die Endoprothetik spezifischen Risiken verbunden, vor allem mit dem Risiko für Infektionen um das eingelegte Endoprothesenmaterial herum. Eine Infektion nach einer Gelenkersatzoperation ist eine relativ seltene aber schwerwiegende Komplikation, die unter anderem zu wiederholten Operationen, Einschränkung der Patientenmobilität bis hin zum Tod führen kann. Bei steigender Anzahl von Gelenkersatzoperationen erhalten diese Infektionen eine zunehmende Bedeutung und verursachen hohe Kosten.

Maßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen werden als Infektionsschutzmaßnahmen bezeichnet. Diese Maßnahmen können prä-, peri- sowie postoperativ erfolgen. Dabei werden Interventionen ohne und mit Einsatz von Antibiotika (Hygienemaßnahmen und Antibiotikaprophylaxe) unterschieden. Viele Hygienemaßnahmen sowie perioperative systematische Antibiotikaprophylaxe sind nicht spezifisch für die Gelenkendoprothetik. Eine Besonderheit bei der Gelenkendoprothetik stellt die Möglichkeit zur lokalen Applikation von Antibiotika im Knochenzement dar.

Systematische Übersichten zum Stellenwert der Hygienemaßnahmen sowie der Antibiotikaprophylaxe bei der Kniegelenkendoprothetik fehlen noch. Die medizinische Wirksamkeit, die Kosten-Wirksamkeit sowie ethische, soziale und juristische Implikationen dieser Interventionen sind somit nicht eindeutig und werden in dem vorliegenden Bericht systematisch bewertet.

## Fragestellung

### Medizinische Bewertung

Die medizinische Bewertung wird folgende Frage bearbeiten:

Wie ist die Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik?

### Gesundheitsökonomische Bewertung

Die gesundheitsökonomische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

Wie ist die Kosten-Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik?

### Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die ethische, soziale und juristische Bewertung wird folgende Frage bewerten:

Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind bei Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik zu erwarten?

## Methodik

### Medizinische Bewertung

Die systematische Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, SciSearch etc. im Juni 2009 durchgeführt und auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt. In die Bewertung werden ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Es werden Literaturstellen in die Analyse einbezogen, die Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT), systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken für mehrere klinische Zentren zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik beschreiben bzw. bewerten. Als Infektionsschutzmaßnahmen werden im vorliegenden nur Interventionen mit der expliziten Zielsetzung, die Raten an Infektionen bei der Kniegelenkendoprothesierung zu verringern, betrachtet (d. h. keine Bluttransfusionen etc.).

Zusätzlich wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel sowie auf den Internetseiten der entsprechenden Gelenkendoprothesenregister (z. B. Jahresberichte) hinsichtlich weiterer Informationen zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik durchgeführt.

Da die Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik sehr vielfältig und meist unspezifisch sind, wird als Grundlage der Bewertung die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) „Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet“ verwendet. Anschließend erfolgt die Auswertung der identifizierten systematischen Übersichten zu Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik.

Die Bewertung des Stellenwerts der Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik erfolgt auf Basis der systematischen Übersichten sowie der neu publizierten und deswegen in diesen systematischen Übersichten nicht berücksichtigten RCT. Es werden Daten zum Vergleich von Antibiotikaprophylaxe (intravenös bzw. im Zement) vs. keine Antibiotikaprophylaxe, intravenöse Antibiotikaprophylaxe vs. Antibiotikaprophylaxe im Zement, kombinierte Antibiotikaprophylaxe (intravenös und im Zement) vs. alleinige Antibiotikaprophylaxe (intravenös bzw. im Zement) und zum Vergleich verschiedener Medikamente zur Antibiotikaprophylaxe untereinander einbezogen. Studien zum Vergleich von verschiedenen Medikamentendosierungen und -dosisaufteilungen werden nicht betrachtet.

Die Informationssynthese aus verschiedenen Quellen erfolgt qualitativ.

### **Gesundheitsökonomische Bewertung**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (wie oben beschrieben) werden Literaturstellen ausgewählt, die gesundheitsökonomische Bewertungen aus RCT, systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken zum Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik beschreiben bzw. bewerten.

### **Ethische, soziale und juristische Bewertung**

Es wird bei der durchgeführten Literaturrecherche (wie oben beschrieben) auch nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen sowie juristischen Aspekten des Einsatzes von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik gesucht.

## **Ergebnisse**

### **Medizinische Bewertung**

#### *Ergebnisse der Literaturrecherche*

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 1.030 Treffer. Aufgrund der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien werden insgesamt zehn durch die Literaturrecherche und eine durch die Handsuche identifizierte Publikationen in die Auswertung einbezogen.

Als Grundlage der Bewertung von Hygienemaßnahmen wird die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI „Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet“ verwendet. Von weiteren Publikationen zu Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik wird nur eine systematische Übersicht einbezogen.

Zur Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik werden insgesamt vier systematische Übersichten identifiziert. Eine dieser systematischen Übersichtsarbeiten hat gleichzeitig das letzte Recherchedatum und die höchste Anzahl an berücksichtigten Studien und wird als Grundlage zur Bewertung der Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik ausgewählt. Da nur zwei in diese Arbeit einbezogene RCT ausschließlich Patienten nach Knieendoprothetik betrachten, beide zum Cefuroxim-imprägniertem Zement, werden sie im Rahmen des vorliegenden Berichts primär ausgewertet. Außerdem werden zur Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik zwei neu publizierte, in den vorliegenden systematischen Übersichten nicht berücksichtigte RCT in die Bewertung einbezogen, eins zum Vancomycin-imprägniertem Zement.

niertem Zement und eins zur Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe. Von den Publikationen zu Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken werden drei Artikel zu Infektionsschutzmaßnahmen bei Knieendoprothetik ausgewählt.

#### *Hygienemaßnahmen*

Es werden zahlreiche Hygienemaßnahmen als Interventionen zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet empfohlen. Die Empfehlungen sind nicht indikationsspezifisch. Sie werden meistens auf Basis von Ergebnissen aus Studien zu ganz unterschiedlichen Indikationen ggf. aus nicht randomisierten Studien bzw. aus Daten für klinisch nicht relevante Endpunkte (z. B. bakterielle Kontamination) zusammengefasst.

Die einbezogene systematische Übersicht bewertet auf RCT-Basis die Wirksamkeit von geschlossenen Wundsaugdrainagen (Systeme zur Ableitung von Wundsekreten) bei orthopädischer Chirurgie (im Allgemeinen) hinsichtlich des Risikos für Wundinfektionen, kann aber die Wirksamkeit für geschlossene Drainagen nicht nachweisen.

Auch keine der vorliegenden Auswertungen aus den Registern liefert starke Hinweise für die Wirksamkeit einzelner Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik.

#### *Antibiotikaprophylaxe*

RCT zum Vergleich intravenöser Antibiotika vs. keine Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik werden nicht identifiziert, diese Behandlungsoptionen werden in den identifizierten Registern und Datenbanken nicht untereinander verglichen. Auf Basis von randomisierten Studien liegt nur Evidenz für die Wirksamkeit der intravenösen Prophylaxe mit Antibiotika in der Hüftendoprothetik vor. Diese Evidenz wird bei den Empfehlungen extern auf die Endoprothetik aller Gelenke einschließlich Knieendoprothetik übertragen.

Randomisierte Studien zum Vergleich von Antibiotikaprophylaxe ausschließlich im Zement vs. keine Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik werden nicht identifiziert. In den einbezogenen Endoprothesenregistern und Datenbank werden diese Behandlungsoptionen nicht verglichen.

Es werden keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit untersuchter Antibiotika bei intravenöser Applikation nachgewiesen.

Zum Zusatzeffekt von Antibiotika im Zement bei intravenöser Antibiotikagabe sind drei RCT publiziert. Alle drei zeigen eine statistisch signifikante Reduktion der Rate an tiefen Infektionen beim Einsatz des Antibiotikums im Zement. Diese Studien weisen allerdings Mängel hinsichtlich ihrer methodischen Qualität auf. Außerdem werden alle am gleichen klinischen Zentrum sowie in Operationsräumen ohne spezielle Reinfeltraumausrüstung (Parallel-Luftstromventilation, Isolationraumsanzügen etc.) durchgeführt. In der durchgeführten Metaanalyse wird durch Berücksichtigung von Daten für Protokollverletzer das Verzerrungspotenzial deutlich gesenkt, es ergibt sich dabei ein relatives Risiko in Höhe von 0,21 (95 %iges Konfidenzintervall von 0,06 bis 0,74). Auch im finnischen Endoprothesenregister zeigt sich eine signifikant niedrigere Reoperationsrate wegen Infektionen bei kombinierter Antibiotikaprophylaxe, intravenös und im Zement, im Vergleich zu einer alleinigen intravenösen Prophylaxe.

Der einzelne RCT zur Wirksamkeit der Mupirocin-Nasen-Salbe in der Prävention der postoperativen Wundinfektionen zeigt insgesamt seltene Ereignisraten in den Gruppen mit und ohne Einsatz der Mupirocin-Salbe sowie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### **Gesundheitsökonomische Bewertung**

Die systematische Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung ergibt 177 Treffer. Zwar präsentiert eine Publikation eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse zur Antibiotikaprophylaxe in der Chirurgie, allerdings bezieht sich keine der Studien auf die Endoprothetik. Insgesamt kann somit keine Publikation in die gesundheitsökonomische Bewertung einbezogen werden.

#### **Ethische, soziale und juristische Bewertung**

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 20 Treffer. Keine der Publikationen betrachtet explizit die ethischen, sozialen und juristischen Aspekte des Einsatzes von Infektionsschutzmaßnahmen bei Knieendoprothetik.

## Diskussion

### Methodische Aspekte

Aus methodischer Sicht spielen bei der Interpretation der Ergebnisse verschiedene Aspekte der Literaturrecherche, der einbezogenen Informationsquellen (Studien, systematische Übersichten dieser Studien, Endoprothesenregister) sowie der Informationssynthese aus diesen Datenquellen eine wichtige Rolle.

### Hygienemaßnahmen

Die Evidenz für die meisten Hygienemaßnahmen stammt aus Studien zu unterschiedlichen klinischen Indikationen (meistens keine Knieendoprothetik), kann aber grundsätzlich auf Knieersatzoperationen übertragen werden. Die Evidenzebene und damit verbundene Validität der Ergebnisse aus Nicht-RCT für die Anwendung dieser Interventionen in der Knieendoprothetik ist allerdings ziemlich niedrig, ebenso ist der Stellenwert der Evidenz aus Studien für klinisch nicht relevante Endpunkte gering.

Es besteht das Dilemma, dass die Durchführung von RCT zu bereits seit langer Zeit etablierten Hygienemaßnahmen ethisch problematisch ist, insbesondere da diese RCT ziemlich groß sein müssten, um zu erwartende kleine Effekte identifizieren zu können.

### Antibiotikaphylaxe

Da die direkte Evidenz für den Einsatz der intravenösen Antibiotika in der Knieendoprothetik aus RCT bzw. Endoprothesenregistern fehlt, stellt sich die Frage, ob die auf RCT-Basis ermittelte Evidenz in der Hüftendoprothetik valide ist (d. h. nicht beeinflusst durch mögliche Bias) und ob sie auf die Kniegelenkersatzoperationen übertragbar ist. Es kann mit gewisser Unsicherheit (Hüftendoprothetik ist nicht das Thema des vorliegenden Berichts) von einer Validität der Evidenz für intravenöse Antibiotikaphylaxe in der Hüftendoprothetik ausgegangen werden, die grundsätzlich auf Knieendoprothetik übertragbar ist.

Obwohl eine direkte Evidenz für den zusätzlichen Einsatz eines Antibiotikums im Zement bei intravenöser Prophylaxe in Operationsräumen mit spezieller Reinlufrüstung auf höherer Evidenzebene fehlt, ist diese Intervention dank Wirksamkeitsnachweis aus RCT für Operationsräume ohne spezieller Reinlufrüstung und Konsistenz dieses Nachweises mit den signifikanten Daten aus dem Endoprothesenregister eher als wirksam einzuschätzen.

Unabhängig von der Studienlage wird die präoperative Beseitigung von Bakterienbesiedlungen bei Methicillin-resistenten Staphylococcus Aureus positiven Patienten aufgrund „rationaler Überlegungen“ (Expertenmeinung) empfohlen.

## Schlussfolgerungen

Da im Rahmen des vorliegenden Berichts keine Evidenz zur Wirksamkeit von Hygienemaßnahmen sowie von intravenöser Antibiotikaphylaxe auf hoher Evidenzebene entsteht, können keine Vorschläge zur Änderung der Empfehlungen des RKI gemacht werden. Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine Empfehlungen zur Auswahl bestimmter Antibiotika sowie zur Anwendung der Mupirocin-Salbe ableiten. In den Operationsräumen ohne spezielle Reinlufrüstung soll Antibiotikum im Zement zusätzlich zur intravenösen Prophylaxe eingesetzt werden. In den Operationsräumen mit spezieller Reinlufrüstung ist der Einsatz eines Antibiotikums im Zement bis zum Vorliegen besser belastbarer Daten ebenfalls grundsätzlich zu empfehlen. Es fehlen hochwertige Studien zu verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik.

Aus den vorliegenden Daten können keine Schlussfolgerungen zur Kosten-Wirksamkeit der verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik abgeleitet werden. Zur Klärung dieser Frage sollen entsprechende gesundheitsökonomische Studien durchgeführt werden.

Es gibt keine Hinweise, dass beim Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen ethische, soziale bzw. juristische Konsequenzen zu befürchten sind. Die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten sollen so wenig wie möglich eingeschränkt werden. Der Zugang zu Infektionsschutzmaßnahmen soll für verschiedene soziale Schichten gleich garantiert werden. Die informierte Einwilligung der Patienten zum Einsatz von verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen soll dokumentiert werden.

## Summary

### Health political and scientific background

Man-made joints for implantation in the human body, so called joint endoprotheses, including knee endoprotheses, are frequently used in persons with irreversible diseases of the joints for the reduction of movement restrictions and pain as well as for the improvement of their quality of life. The number of primary implantations of knee total endoprotheses and the number of revisions of knee endoprotheses (including revisions of single parts) are high, 146,052 and 10,387 interventions respectively in 2008. Due to the demographic change it can be expected that the importance of knee replacements will increase in the future.

The implantation of a joint endoprosthesis (arthroplasty) is associated with the general risks of a major surgery and with the specific risks linked to this procedure, mainly the risk of an infection around the implanted endoprosthesis. An infection after the joint replacement operation is a relatively rare, however a very severe complication, that can lead to revision operations, a restriction of the patient's mobility and even death. Due to the increasing number of joint replacement operations, these infections will become more important and lead to high costs.

Different interventions are used for the prevention (or prophylaxis) of infections. These interventions can be performed pre-, peri- as well as post-operatively and can be subdivided in interventions without and with the use of antibiotics (hygiene interventions and antibiotic prophylaxis). Most hygiene interventions as well as perioperative systematic antibiotic prophylaxis are not specific for the joint arthroplasty. The possibility of using antibiotics in bone cement is a special feature of joint arthroplasty.

Systematic reviews on the importance of the hygiene interventions as well as on antibiotic prophylaxis in the knee arthroplasty are still missing. The medical effectiveness, cost-effectiveness as well as ethical, social and legal implications of these interventions are therefore not clear and will be systematically evaluated in the presented report.

### Research questions

#### Medical evaluation

The medical evaluation deals with the following question:

What is the effectiveness of the interventions to prevent infections after knee arthroplasty?

#### Health economic evaluation

The health economic evaluation aims to answer the following question:

What is the cost-effectiveness of the interventions to prevent infections after the knee arthroplasty?

#### Ethical, social and legal aspects

The ethical, social and legal evaluation deals with the following question:

Which ethical, social and legal implications can be expected in the use of interventions to prevent infections after knee arthroplasty?

### Methods

#### Medical evaluation

A systematic literature search is conducted in the medical electronic databases MEDLINE, EMBASE, SciSearch etc. in June 2009 and is restricted to the languages German or English. The evaluation includes only published data. The selection of the relevant publications has been performed by two independent reviewers, both experienced in evidence-based medicine procedures.

The analysis includes publications which describe and/or evaluate clinical data from randomized controlled trials (RCT), systematic reviews of RCT, registers of endoprotheses or databases concerning interventions to prevent infections after knee arthroplasty. Only interventions with the explicit objective to decrease the rate of infections after knee arthroplasty (i. e. no blood transfusion etc.) are defined as interventions to prevent infections.

Additionally, a hand search in the reference lists of the relevant articles as well as on the web pages of joint endoprotheses registers (e. g. annual reports) has been conducted with respect to further information concerning interventions to prevent infections after knee arthroplasty.

As the interventions to prevent infections after knee arthroplasty are very diverse and mostly un-specific, the evaluation of hygiene interventions is based on the recommendations of the commission for hospital hygiene and infection prevention at the Robert Koch Institute (RKI) "Prevention of post-operative infections in the operation area". Subsequently, an analysis of the identified systematic reviews on hygiene interventions in knee arthroplasty is performed.

The evaluation of the importance of antibiotic prophylaxis in the knee arthroplasty is based on the systematic reviews as well as on the newly published and, therefore, not included RCT in these systematic reviews. This analysis includes data on the comparison of antibiotic prophylaxis (intravenous and/or in cement) versus no antibiotic prophylaxis, intravenous antibiotic prophylaxis versus antibiotic prophylaxis in cement, combined antibiotic prophylaxis (intravenous and in cement) versus non-combined antibiotic prophylaxis (intravenous or in cement) and on the comparison of different antibiotic drugs. However, it does not evaluate studies on the comparison of different drug dosages and dose distributions.

The synthesis of information from different publications has been performed qualitatively.

### **Health economic evaluation**

To be included in the analyses, publications found by the performed literature search (s. above) should describe and/or analyse health economic evaluations from RCT, systematic reviews of RCT, registers of endoprotheses or databases concerning interventions to prevent infections after knee arthroplasty.

### **Ethical, social and legal aspects**

The conducted literature search (s. above) aims also to identify publications dealing explicitly with ethical, social or legal aspects in the use of interventions to prevent infections after knee arthroplasty.

## **Results**

### **Medical evaluation**

#### *Results of the literature search*

The systematic literature search yields 1,030 hits. Based on the predefined inclusion and exclusion criteria, the analysis includes ten publications identified through the literature search and one through the hand search.

The recommendations of the commission for hospital hygiene and infection prevention of the RKI "Prevention of postoperative infections in the operation area" have been used as a basis for the evaluation of hygiene interventions. Only one systematic review is included from further publications on hygiene interventions in knee arthroplasty.

Four systematic reviews are identified concerning antibiotic prophylaxis in knee arthroplasty. One of these systematic reviews is the publication with the most current literature search as well as with the highest number of considered studies. This review is selected as a basis for the evaluation of the antibiotic prophylaxis in knee arthroplasty. Since only two of the RCT considered in this publication have been conducted exclusively on patients after knee arthroplasty, both using cefuroxim-impregnated cement, these RCT have been primarily analysed in the presented report. Additionally, the presented analysis includes two newly published RCT, which are not considered in the identified systematic reviews. Both RCT evaluate antibiotic prophylaxis in knee arthroplasty, one to vancomycin-impregnated cement and another to mupirocin nasal ointment.

Three articles concerning interventions to prevent infections after knee arthroplasty are selected from publications on data analyses from endoprotheses registers or databases.

### *Hygiene interventions*

Numerous hygiene interventions are recommended as interventions to prevent postoperative infections in the operation area. The recommendations are not indication-specific. They are usually summarized on the basis of results from studies on different indications, from non-randomized studies and/or from data on clinically irrelevant endpoints (for example bacterial contamination).

The included systematic review analyses on the basis of RCT the effectiveness of closed suction drainages (systems to drain wound secretions) in orthopedic surgery (in general) with respect to the risk for wound infections. It provides no evidence for the effectiveness of closed suction drainages.

In addition, none of the evaluations from the endoprotheses registers and databases reveals strong hints for the effectiveness of any hygiene intervention in knee arthroplasty.

### *Antibiotic prophylaxis*

RCT on the comparison of intravenous antibiotics versus no antibiotic prophylaxis in knee arthroplasty are not found. The identified registers and databases also do not compare these therapy options. On the basis of randomized studies evidence exists only for the effectiveness of intravenous prophylaxis with antibiotics in hip arthroplasty. In the recommendations this evidence is externally transferred to arthroplasty of all joints including knee replacement.

Randomized studies on the comparison of antibiotic prophylaxis exclusively in cement versus no antibiotic prophylaxis in knee arthroplasty are not identified. The included endoprotheses registers and databases also do not compare these treatment options.

No significant difference in the effectiveness of the investigated intravenous antibiotics is demonstrated.

Three RCT are published on the additional effect of antibiotics in cement by intravenous antibiotic prophylaxis. All three show a statistically significant reduction in the rate of deep infections while using the antibiotic additionally in cement. However, these studies have some flaws with respect to their methodological quality. Moreover, all these studies have been performed in the same clinical center as well as in operating rooms without clean-air measures (laminar flow, space suits etc.). Considering the data for protocol violations the risk of bias in the conducted metaanalysis is substantially decreased. The estimated relative risk is 0.21 (95 % confidence interval from 0.06 to 0.74). A significantly lower rate of revisions due to infections for the combination of antibiotic prophylaxis, intravenous and in cement, in comparison to the exclusive intravenous prophylaxis is also shown in the Finnish endoprotheses register.

The single RCT on the effectiveness of mupirocin nasal ointment in the prevention of postoperative wound infections finds overall low event rates in both groups with and without use of the mupirocin ointment as well as no significant differences between the groups.

### **Health economic evaluation**

The systematic literature search on health-economic evaluation yields 177 hits. Although one publication presents a cost-effectiveness analysis on antibiotic prophylaxis in surgery, none of the studies focuses on arthroplasty. Therefore, no publication can be included in the presented health-economic evaluation.

### **Ethical, social and legal aspects**

The systematic literature search yields 20 hits. None of the publications explicitly deals with ethical, social or legal aspects of the use of interventions to prevent infections in knee arthroplasty.

## **Discussion**

### **Methodical aspects**

From a methodological point of view different aspects of the literature search, information sources (studies, systematic reviews of the studies, endoprotheses registers) as well as the information synthesis from these data sources play an important role in the interpretation of the results.

### **Hygiene interventions**

Even though the data on most hygiene interventions have been derived from studies for different clinical indications (usually no knee arthroplasty), these results can generally be transferred to knee replacement operations. The evidence level and therefore the validity of the results from non-RCT for

the use of these interventions in knee arthroplasty is low, as well as the conclusiveness of the evidence from studies for clinically non-relevant endpoints.

The dilemma arises since the conduction of RCT on already established hygiene interventions is ethically problematic, especially because these RCT should include many persons to be able to identify expected small effects.

### **Antibiotic prophylaxis**

Direct evidence for the use of the intravenous antibiotics in knee arthroplasty from RCT and/or endoprotheses registers is missing. The question arises whether the evidence determined on the basis of RCT for hip arthroplasty is valid (i. e. influenced by possible biases) and whether this evidence is transferable on knee replacement operations. With some uncertainty (hip arthroplasty is not the subject of the presented report) it can be assumed that the results for intravenous antibiotic prophylaxis in hip arthroplasty are valid and generally transferable to knee arthroplasty.

Direct evidence is absent for the use of antibiotic in cement in addition to intravenous prophylaxis in operating rooms with clean-air measures on a high level of evidence. However due to the evidence from RCT for operating rooms without clean-air measures and consistency of this evidence with the significant data from the endoprotheses registers it can be assumed that this intervention is effective.

The preoperative decolonization and decontamination of methicillin-resistant staphylococcus aureus positive patients is recommended based on "rational considerations" (expert opinion) regardless of the available literature data.

## **Conclusions**

As no evidence for the effectiveness of hygiene interventions as well as for intravenous antibiotic prophylaxis with a high evidence level has been derived in the presented report, no proposal can be made to change the recommendations of the RKI. No recommendations for the selection of certain antibiotics as well as for the use of the mupirocin nasal ointment can be derived from the existing data. In the operating rooms without clean-air measures, antibiotics in cement should be used additionally to intravenous prophylaxis. In the operating room with clean-air measures the use of antibiotics in cement is also generally recommended until more conclusive data is published. Well-designed studies for different interventions to prevent infections after the knee arthroplasty are missing.

No conclusions from the presented data can be derived concerning the cost-effectiveness of different interventions to prevent infections after knee arthroplasty. Appropriate health-economic studies should be conducted to clarify this issue.

There are no signs for concern about any ethical, social and/or legal consequences in the use of interventions to prevent infections in knee arthroplasty. The independence and the privacy of the patients should be restricted as little as possible. The access to interventions for preventing infections should be equally guaranteed for different social groups. The informed consent of the patients concerning the use of different interventions to prevent infections should also be documented.



## Hauptdokument

### 1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Eine Vielzahl von Krankheiten und Traumata führen zu nicht umkehrbaren Veränderungen der Gelenke. Zur Minderung von Bewegungseinschränkungen und Schmerzen der Betroffenen und zur Verbesserung ihrer Lebensqualität werden unter anderem häufig künstlich angefertigte und im Körper verankerte Ersatzgelenke, sogenannte Gelenkendoprothesen, eingesetzt. Eines der bekanntesten Ersatzgelenke ist die Kniegelenkendoprothese.

Nach Angaben der Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung (BQS) für 2008 zählt der Einsatz von Knieendoprothesen zu den zweithäufigsten Gelenkersatzoperationen in Deutschland (146.052 Erstimplantationen von Knie-Totalendoprothesen)<sup>20</sup>. Ebenfalls hoch sind 2008 die ermittelten Zahlen der Wechseloperationen für Knieendoprothesen (einschließlich Komponentenwechsel, 10.387). Unter Berücksichtigung der demografischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass der Bedarf an Kniegelenkersatz in der Zukunft weiter steigen wird<sup>118</sup>. Dabei ist anzumerken, dass auch die Vielfalt an Gelenkimplantatmodellen immer weiter zunimmt.

Die Implantation eines künstlichen Gelenks ist mit den generellen Risiken eines größeren operativen Eingriffs verbunden. Die für den Eingriff spezifischen Risiken sind neben der durch die Lockerung der Verbindung zwischen Implantatteilen und Knochen verursachten Instabilität der Gelenkpartner vor allem Infektionen um das eingelegte Endoprothesenmaterial herum.

Eine Infektion nach Implantation eines künstlichen Gelenks ist eine relativ seltene aber schwerwiegende Komplikation, die das Operationsergebnis beeinträchtigen sowie zu wiederholten Operationen (Ausbau und Wiedereinbau des Gelenkimplantats, Versteifung des Gelenks und im Extremfall Amputation), langer Rehabilitation, Einschränkung der Mobilität des Patienten bis hin zu Sepsis und Tod führen kann. Die Infektionen von Gelenkendoprothesen erhalten bei steigender Anzahl von Gelenkersatzoperationen eine zunehmende Bedeutung und verursachen hohe Kosten.

Maßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen im menschlichen Körper werden als Infektionsschutzmaßnahmen bezeichnet. Ziel dieser Interventionen ist die Vermeidung und Verminderung des Kontakts mit verschiedenen Keimen, ihre Abtötung oder Unschädlichmachung. Die Infektionsschutzmaßnahmen können prä-, peri- und postoperativ (d. h. vor, während und nach der Operation) erfolgen und können in Interventionen ohne und mit dem Einsatz von Antibiotika (Hygienemaßnahmen und Antibiotikaprophylaxe) unterschieden werden.

Viele dieser Maßnahmen sind nicht spezifisch für die Kniegelenkendoprothetik und werden zum allgemeinen Infektionsschutz vor verschiedenen postoperativen Infektionen im Operationsgebiet empfohlen<sup>179</sup>. Gelenkersatzoperationen stellen dabei höchste Anforderungen an die Reinraumbedingungen im Operationsbereich. Die perioperative systematische Antibiotikaprophylaxe wird in der Knieendoprothetik seit langem regelhaft verwendet. Eine Besonderheit der Infektionsschutzmaßnahmen bei der Gelenkendoprothetik stellt die Möglichkeit zur lokalen Applikation von Antibiotika im Knochenzement dar.

Die Anwendung des Zements und des Antibiotikums kann auch bestimmte Risiken bergen. Der Zement als Fremdmaterial kann neben dem Implantat selbst, auch bei Antibiotikazusatz, eine Besiedlungsstelle für verschiedene Keime bieten. Zudem kann zumindest theoretisch durch die Antibiotikabeimischung die mechanische Qualität des Zements reduziert werden. Im Fall eines fehlgeschlagenen Infektionsschutzes eines Antibiotikums muss dann der gesamte Zement wieder entfernt werden, was nicht unerhebliche Komplikationsgefahren in sich birgt und die ohnehin geschädigte Knochensubstanz weiter verschlechtert. Zwar wird die systematische Prophylaxe mit Antibiotika sowie zusätzlich als Zumischung zum Zement von einigen Leitlinien empfohlen<sup>188</sup>, es finden sich aber in der Literatur auch einzelne andere Meinungen.

Es wird generell erwartet, dass durch Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen die Rate an Infektionen nach Knieendoprothetik und die damit verbundenen Behandlungskosten gesenkt werden. Systematische Übersichten zum Stellenwert der Hygienemaßnahmen und der Antibiotikaprophylaxe bei der Kniegelenkendoprothetik fehlen allerdings noch. Die medizinische Wirksamkeit, die Kosten-Wirksamkeit sowie ethische, soziale und juristische Implikationen dieser Interventionen sind somit nicht eindeutig und werden in dem vorliegenden Bericht systematisch bewertet.

## 2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 2.1 Gelenkendoprothesen

Die allgemeinen Angaben zu Gelenkendoprothesen werden aus fachspezifischen Lehrbüchern und Internetquellen<sup>57, 82, 96, 150, 151, 155, 173</sup> sowie aus dem von den Autoren verfassten HTA-Bericht „Gelenkendoprothesenregister für Deutschland“<sup>77</sup> zusammengefasst.

#### 2.1.1 Definition und Aufteilung der Gelenkendoprothesen

Bei Gelenkendoprothesen handelt es sich um künstlich angefertigte Ersatzgelenke. Sie werden eingesetzt, um Bewegungseinschränkungen und Schmerzen der Betroffenen zu mindern sowie deren Lebensqualität zu verbessern. Endoprothesen werden im Gegensatz zu Exoprothesen, z. B. Beinprothesen nach Amputation, im Körper verankert.

Am bekanntesten sind die Hüft- und Kniegelenkendoprothesen. Heute stehen auch Endoprothesen für Schultergelenke, seltener auch Sprung-, Ellenbogen-, Finger- und Zehengelenke zur Verfügung. Verschiedene Endoprothesenmodelle sowie Verankerungstechniken mit und ohne Zement sind üblich.

Bei pathologischen Prozessen in Gelenken können einzelne oder mehrere Gelenkflächen beschädigt werden. Diese werden beim Einsatz von Endoprothesen ersetzt. Die Endoprothesen können deswegen nach der Vollständigkeit ersetzter Flächen eines Gelenks eingeteilt werden in:

- Totalendoprothesen, falls alle Gelenkflächen eines Gelenks ausgetauscht werden.
- Teilendoprothesen, falls nur Teile eines Gelenks, z. B. die mediale bzw. die laterale Fläche des Kniegelenks, erneuert werden (sogenannte Hemischlitten).
- Hemiendoprothesen, falls nur eine der gegenüberliegenden Gelenkflächen ersetzt wird (wenig relevant für Kniegelenkendoprothetik).

Grundsätzlich muss ein dauerhaft belastbarer Halt zwischen einer Endoprothese und dem umgebenden Knochengewebe bestehen, der in verschiedener Weise erreicht werden kann. Nach der Art und Weise der Fixierung im Knochen werden folgende Gelenkprothesen unterschieden:

- Zementierte Endoprothesen: zur Fixierung der Endoprothese wird sogenannter Knochenzement eingesetzt, der als Klebstoff die Verankerung der Endoprothese in den Knochen gewährleisten soll. Diese Systeme sind direkt nach der Operation fest eingesetzt, sodass ein Patient bereits am ersten Tag nach der Operation mobilisiert werden kann.
- Zementfreie Endoprothesen: die Endoprothese wird bei der Operation zunächst fest im Knochen verkeilt. Die dauerhafte knöcherne Integration erfolgt durch Ein- und Aufwachsen der vom Körper neugebildeten Knochensubstanz auf die speziell strukturierte und/oder z. B. mit Hydroxylapatit beschichtete Endoprothesenoberfläche. Heute sind auch zementfreie Endoprothesen unmittelbar nach der Operation belastbar.
- Gemischte bzw. Hybrid-Endoprothesen: die Endoprothese hat zementierte und zementfreie Komponenten.

Gelenkendoprothesen können außerdem nach dem Ausmaß zusätzlicher Stabilisierungselemente zwischen den Gelenkpartnern unterschieden werden: ungekoppelt, teilgekoppelt und gekoppelt. Diese Unterteilung betrifft überwiegend Kniegelenkendoprothesen.

Allgemein werden serienmäßig hergestellte Implantate verwendet, die in der Größe auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden. In Ausnahmefällen (eher bei Wechseloperationen) kommen zum Ersatz des Knochenverlusts individuell hergestellte Implantate zur Anwendung.

#### 2.1.2 Stoffe der Gelenkendoprothesen

Endoprothesen können aus hochwertigen Legierungen, Keramik oder Kunststoff bestehen. Zementiert verankerte Endoprothesenteile werden vorrangig aus Chrom-Cobalt-Molybdän-Legierungen aufgrund ihrer hohen Abriebfestigkeit hergestellt. Für zementfreie Endoprothesen werden vor allem Titanlegierungen verwendet, die eine porenreiche Oberfläche haben und unter Umständen zur besseren

knöchernen Integration mit Beschichtungen wie Hydroxylapatit versehen sind. Alle eingesetzten Materialien müssen die Vorgaben der Internationalen Organisation für Normung erfüllen.

Knochenzement ist eine Art Klebstoff, der aus Binder und Härter gemischt wird. Es handelt sich dabei meistens um eine Zusammensetzung des polymeren Methylmethacrylats und Benzoylperoxids. Um die Endoprothesenplatzierung während und nach der chirurgischen Intervention radiologisch darstellen zu können, wird der Zement mit Kontrastmitteln wie Zirkoniumdioxid oder Bariumsulfat versetzt. Ein qualitativ hochwertiger Knochenzement ist hochviskos, röntgenkontrastreich, schnell härtend und kann eines oder mehrere Antibiotika enthalten.

In den Artikulationsbereichen von Endoprothesen ist die Auswahl der Gleitpaarungen, das heißt einander gleitender Materialien eines Kunstgelenks, von großer Bedeutung, da der hier entstehende Abrieb ganz wesentlich für die spätere Lockerung des Kunstgelenks verantwortlich ist und damit dessen Standzeit entscheidend beeinflusst. Es werden am häufigsten Metall- oder Keramikteile den Polyethylenpartnern gegenübergestellt, sogenannte Hart-Weich-Paarungen. Besonders bei Hüftgelenken werden heute zunehmend sogenannte Hart-Hart-Paarungen verwendet (Metall oder Keramik gegen hochkreuzvernetztes Polyäthylen, Metall-Metall, Keramik-Keramik). Aufgrund der sehr schlechten tribologischen Eigenschaften (Tribologie umfasst Eigenschaften von wechselwirkenden Oberflächen in relativer Bewegung) von Titan wird dieses nur mit speziellen harten Oberflächenbeschichtungen (z. B. aus Carbon) als Material für artikulierende Endoprothesenteile eingesetzt.

Um die Standzeit einer Gelenkendoprothese zu erhöhen, kommen immer weitere Formen und Verbesserungen der Werkstoffe auf den Markt. Zum Beispiel soll eine sogenannte kreuzvernetzte Polyethylenstruktur den Abrieb (durch die Artikulationsreibung entstehende Materialablösung des Polyethylens) stark vermindern.

### 2.1.3 Besonderheit der Kniegelenkendoprothesen

Das Kniegelenk ist das größte Gelenk im menschlichen Körper. Aufgrund seiner komplexen Anatomie ist es besonders anfällig für Verletzungen, Verschleiß und arthrotische Veränderungen. Bei starker Beschädigung des Kniegelenks wird das Gelenk häufig durch eine Endoprothese ersetzt.

Knieendoprothesen bestehen meist aus einer Chrom-Cobalt-Molybdän-Legierung für den im Oberschenkelknochen verankerten Anteil, einem ebenfalls aus einer Metalllegierung hergestellten im Schienbein verankerten Teil sowie einem darin eingebrachten Teil aus Polyethylen (sogenanntes Inlay). Damit wird eine Hart-Weich-Paarung gebildet. Keramik hat für die Knieendoprothetik z. Z. keine relevante Bedeutung. Der Trend geht zur Verwendung spezieller hochvernetzter Polyethylene für das Inlay, die im Vergleich zu früheren Polyethylenen einen geringeren Abrieb haben.

Die Unterteilung der Kniegelenkendoprothesen nach Vollständigkeit ersetzter Gelenkflächen sowie nach der Art und Weise der Fixierung im Knochen entspricht der der anderen Gelenkendoprothesen (2.1.1). Der Ersatz nur einer der gegenüberliegenden Gelenkflächen spielt beim Knie allerdings kaum eine Rolle. Außerdem können Endoprothesen dieser Gelenke nach ihrem Koppelungsgrad in mehrere Gruppen unterteilt werden:

- Ungekoppelte Endoprothesen: Dazu zählen die sogenannten unikondylären Endoprothesen, bei denen nur die innere oder seltener die äußere Seite des Kniegelenks durch zwei Implantate am Schienbeinkopf und an der jeweiligen Oberschenkelrolle ersetzt wird und die bi- bzw. trikondyläre Endoprothese. Bei bikondylären Endoprothesen werden jeweils der gesamte Schienbeinkopf und die gesamte Oberschenkelrolle mit je einem Implantat ersetzt. Bei trikondylären Endoprothesen erfolgt zusätzlich noch ein Ersatz der Kniescheibenrückfläche, meistens aus Polyethylen. Zwischen Ober- und Unterschenkelteilen befindet sich ein Polyethenaufbau. Die bikondyläre Endoprothese zählt bereits zu den Knie-Totalendoprothesen, da bei ihr das gesamte tibiofemorale Gelenk ersetzt wird.
- Teilgekoppelte Endoprothesen: Sie gleichen die Insuffizienz des hinteren Kreuzbands aus, indem eine zapfenartige Erhöhung in eine Vertiefung der Oberschenkelknochenkomponente hineinragt und eine Verschiebung der Schienbeinknochen nach hinten verhindert. Diese Endoprothesen bieten im Gegensatz zu ungekoppelten eine etwas festere Verbindung zwischen den Endoprothesenkomponenten. Zu ihnen werden hauptsächlich die hinten stabilisierten Endoprothesen

gezählt. Diese Endoprothesen kommen zum Einsatz, wenn das hintere Kreuzband beschädigt oder entfernt worden ist.

- Gekoppelte Endoprothesen: Sie sind achsgeführte Implantate (Scharniergelenk). Der Hauptunterschied zu den ungekoppelten Endoprothesen liegt darin, dass die Anteile nicht gegeneinander verschiebbar, sondern mechanisch fest miteinander verbunden sind. Sie kommen zum Einsatz, wenn die bindegewebliche und muskuläre Stabilität des Gelenks unzureichend ist. Dies ist der Fall, wenn z. B. Außen- und Innenband degenerativ oder traumatisch geschädigt sind oder der gesamte Kapselbandapparat bei starker Achsenfehlstellung (X-Bein/O-Bein) geschädigt ist. Außerdem ist die gekoppelte Knieendoprothese eine häufige Lösung für Endoprothesenwechsel, bei denen mit Bandzerstörung und/oder Knochenverlust zu rechnen ist.

In der Routineversorgung werden heute am häufigsten bikondyläre Oberflächenprothesen (Knie-Totalendoprothesen) eingesetzt. Daneben kommt für einen Teil der Patienten mit umschriebenem Gelenkverschleiß die Versorgung mit unikondylären Endoprothesen (Schlittenprothesen) infrage. Bei Patienten mit hochgradigen Achsabweichungen und kontrakten Weichteilen kommen teilgekoppelte oder gekoppelte Knieendoprothesen zum Einsatz<sup>114</sup>.

#### **2.1.4 Anzahl von Erst- und Wechseloperationen in der Knieendoprothetik in Deutschland**

Jährlich bekommen über 300.000 Menschen in Deutschland ein künstliches Gelenkimplantat. Der Einsatz von Knieendoprothesen zählt nach Angaben der BQS mit 146.052 Erstimplantationen von Knie-Totalendoprothesen 2008 zu den zweithäufigsten Gelenkersatzoperationen in Deutschland<sup>20</sup>. Angesichts der demografischen Entwicklung ist davon auszugehen, dass Kniegelenkersatz in der Zukunft zunehmend an Bedeutung gewinnen wird. Dabei ist zu bemerken, dass die Vielfalt an Gelenkimplantatmodellen immer weiter wächst.

Nach Schätzungen funktionieren ca. 90 % der Gelenkprothesen zehn oder mehr Jahre ohne Komplikationen. Es liegen in Deutschland allerdings keine systematischen Daten über die Funktionsdauer der verschiedenen Gelenkimplantate sowie über die Häufigkeit von mit ihrem Einsatz verbundenen Komplikationen vor. Der Bericht der BQS zeigt, dass die Zahlen der Wechseloperationen für Knieendoprothesen (einschließlich Komponentenwechsel) steigen und mit 10.387 Eingriffen 2008 hoch sind<sup>20</sup>. Es ist in der Zukunft mit einem weiteren Anstieg an Wechseloperationen der Kniegelenke zu rechnen<sup>121</sup>.

## **2.2 Infektionen nach Gelenkendoprothetik**

### **2.2.1 Infektion als eine der möglichen Komplikationen in der Gelenkendoprothetik**

Die Implantation eines künstlichen Gelenks ist mit den generellen Risiken eines größeren operativen Eingriffs verbunden. Dazu gehören die Bildung von Blutgerinnseln (Thrombose) während oder nach der Operation, Wundheilungsstörungen, postoperative Blutergüsse (Hämatome), Nachblutungen und die Möglichkeit einer Verletzung von Nerven und Blutgefäßen. Gelegentlich kann während bzw. nach der Operation ein Blutverlust auftreten, der eine Bluttransfusion erfordert.

Die für Gelenkersatzoperation spezifischen Komplikationen sind vor allem Knochenbruch, aseptische Lockerung der Verbindung zwischen Implantatanteilen und Knochen, Instabilität der Gelenkpartner (u. U. mit Verrenkung der Endoprothesenteile) und Infektionen um das einliegende Endoprothesenmaterial herum. Weitere Komplikationen wie Absprengung des Knochengewebes, Implantatallergie gegen Bestandteile der Endoprothese und Endoprothesenluxationen, d. h. plötzliche Entkopplungen, treten bei Knieprothesen selten auf. Manchmal kommt es in den ersten Monaten nach der Operation zu heterotoper Knochenbildung, d. h. zu einer periartikulären Ossifikation.

Bei der Patientenaufklärung soll nach Kirschner und Lützner<sup>111</sup> neben dem mit der Operation verbundenen Infektionsrisiko auf folgende Risiken hingewiesen werden: Knochenbruch, Nachblutung, Lockerung der Endoprothese, Verletzungen des Streckapparates (Kniescheibe, Quadrizepssehne etc.), Nervenschaden, heterotope Ossifikationen, Arthrofibrose sowie Thrombose und Lungenembolie.

Im Vergleich zu 2006 und 2007 ist die Gesamtrate für Reoperationen wegen Komplikationen nach der Erstimplantation von Knie-Totalendoprothesen in Deutschland von 2,0 % und 1,9 % auf 1,4 % (2.034 Operationen) 2008 deutlich gesunken<sup>20</sup>. Die Gesamtrate für Reoperationen wegen Komplikationen beim Wechsel der Knieendoprothese (einschließlich Komponentenwechsel) ist 2008 im Vergleich zu 2007 ebenfalls abgefallen. Diese Rate liegt allerdings mit 3,1 % (320 Operationen) etwas höher als nach der Erstimplantation von Knie-Totalendoprothesen<sup>20</sup>.

## 2.2.2 Entstehung von Infektionen in der Gelenkendoprothetik

Infektionen bei der Gelenkendoprothetik zeigen zum einen die allgemeinen Probleme der Knochen- und Gelenkinfektionen, zum anderen unterscheiden sie sich aber dadurch, dass alloplastische Materialien wie Metalle, Keramiken, Kunststoffe und Knochenzement einschließlich ihrer Abrieb- und Zerrüttungsprodukte im Gewebe verbleiben. Ihre Oberflächen im Gelenk, ihre Grenzflächen zum Knochen und die Abriekonglomerate werden (vor allem) von Bakterien besiedelt, die sich je nach Erregertyp dort mit einem Biofilm absetzen und sich der körpereigenen Abwehr entziehen können<sup>183</sup>. Aufgrund dieser Biofilmbildung, die nach ca. vier Wochen manifest ist, wird zur Ausheilung des Infekts ein Ausbau der Endoprothese erforderlich.

Die wichtigsten Entstehungsmechanismen werden von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut (RKI) beschrieben<sup>111</sup>.

Die Infektionserreger können vom eigenen Körper des Patienten (endogen) bzw. von außen (exogen) in das Wundgebiet gelangen. Eine Stauung oder Ansammlung von Körperflüssigkeiten oder abgestorbenem Gewebe, ein Fremdkörper oder eine Minderung der Durchblutung erhöhen dabei das Infektionsrisiko. Die meisten Infektionen treten in den ersten Tagen nach der Operation auf, sie können aber deutlich später manifest werden. Die diesbezügliche Aufteilung der Infektionen ist nicht einheitlich, es werden akute Infekte (bis zwölf Wochen postoperativ), subakute Infekte (zwölf bis 52 Wochen postoperativ) und Spätinfekte (später als ein Jahr postoperativ auftretend) unterschieden<sup>157</sup>. Die Biofilmbildung mit Notwendigkeit zum Ausbau der Gelenkendoprothese zeigt die klinische Relevanz der Infektionseinteilung in Früh- und Spätinfektionen, d. h. ein Infekt in weniger oder mehr als vier Wochen nach der Implantation.

Das Haupterregerreservoir für Infektionen im Operationsgebiet stellen die körpereigenen Mikroorganismen des Patienten dar. Dies ist nicht zuletzt darin begründet, dass sich die physiologische Flora von Haut, Schleimhäuten und Konjunktiven auch bei sorgfältiger präoperativer Antiseptik (Desinfektion) nicht vollständig entfernen lässt.

Darüber hinaus können die Erreger postoperativer Infektionen im Operationsgebiet von einer Infektion an einer vom Ort des operativen Eingriffs entfernt liegenden Körperstelle stammen und von dort endogen über den Blut- oder Lymphweg in das Operationsgebiet gelangen, wo sie günstige Bedingungen für Ansiedlung und Vermehrung finden. Die für eine Infektion im Operationsgebiet erforderliche Erregermenge wird durch Implantate, Nahtmaterial, Ischämie und Absterben von Gewebe vermindert.

Voraussetzung für exogene postoperative Erregerübertragungen ist ein Zugangsweg für die Erreger. Dieser kann z. B. durch Auseinanderweichen von Gewebe bei einer sonst primär heilenden Wunde gegeben sein. Operationswunden, die bis zu einem sekundären Wundverschluss offen bleiben sowie Drainagen zur Ableitung von Exsudat oder postoperative Spülungen des Operationsgebiets sind ebenfalls potenzielle Eintrittspforten.

Innerhalb der intraoperativen exogenen Infektionsquellen kommt der Körperflora des Operationspersonals im Vergleich zur unbelebten Umgebung im Operationsraum (Flächen, Luft) die größere Bedeutung zu. Die Abgabe potenziell kontaminierter Tröpfchen aus dem Nasen-Rachen-Raum des Operationspersonals wird durch die chirurgische Maske reduziert, aber nicht vollständig aufgehoben. Die Freisetzung von Nasopharyngealflora des Operationsteams ist wesentlich davon abhängig, wie viel gesprochen wird (Niesen, Husten, Infektionen des Respirationstrakts).

Die unbelebte Umgebung im Operationsraum kommt als Erregerreservoir in Betracht, wenn z. B. Medizinprodukte, die nicht regelrecht aufbereitet oder z. B. durch falsche Lagerung oder Bereitstellung auf kontaminierter Fläche rekontaminiert wurden, in direkten oder indirekten Kontakt mit dem Operationssitus (d. h. Operationsort) kommen.

Genauere Angaben zum Keimspektrum in der Knieendoprothetik liegen z. Z. nicht vor. Die häufigsten Erreger in der Traumatologie/Orthopädie sind nach Angaben des Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen *Staphylococcus aureus* (39 %), Koagulase-negativer *Staphylococcus* (16 %, als alleiniger Erreger bei 12 %) und verschiedene Arten von *Enterococcus* (12 %) <sup>157</sup>. Es ist zu verzeichnen, dass in den letzten Jahren die multiresistenten Erreger (MRE) zunehmend an Bedeutung gewinnen. Dies betrifft nicht nur Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), sondern zunehmend auch andere Erreger<sup>9</sup>. Der Anteil der MRSA an allen Infektionen durch *Staphylococcus aureus* in der Orthopädie beträgt ca. 18 % <sup>157</sup>.

Vor allem bei wenig pathogenen Erregern (häufig *Staphylococcus epidermidis*) kann die Infektion zunächst fast symptomfrei verlaufen. Es kommt über Monate zum Knochenabbau in den Grenzschichten und zu einer allmählichen Endoprothesenlockerung, die dann beschwerdeführend wird. Bei stark pathogenen Erregern (häufig *Staphylococcus aureus*) können die Vorgänge schneller ablaufen, sodass Abszesse die entscheidende Symptomatik hervorrufen, die mit oder ohne Endoprothesenlockerung verbunden sein kann <sup>183</sup>.

Eine Infektion nach der Implantation eines künstlichen Gelenks ist eine schwere Komplikation, die das Operationsergebnis beeinträchtigen sowie zu wiederholten Operationen (Aus- und Wiedereinbau des Gelenkimplantats, Versteifung des Gelenks und im Extremfall Amputation), langer Rehabilitation, Einschränkung der Mobilität des Patienten bis hin zu Sepsis und Tod führen kann.

Die Infektionen von Gelenkendoprothesen erhalten bei steigender Anzahl von Gelenkersatzoperationen eine zunehmende Bedeutung und verursachen insbesondere durch notwendige medikamentöse Therapie, Wiedereingriffe und ggf. Rehabilitation hohe Kosten.

### 2.2.3 Diagnostik und Therapie einer Infektion bei Gelenkendoprothetik

Diagnostik und Therapie einer Infektion bei Gelenkendoprothetik werden nach Rössler und Rüter <sup>183</sup> beschrieben.

Akute Infektionen bei Gelenkendoprothetik äußern sich meistens wie Infektionen nach andersartigen Operationen (Rötung, Wundsekretion, Entzündungszeichen im Blut), Schmerzhaftigkeit ist allerdings wenig symptomführend. Auch Spätinfektionen sind in der Regel von einer geringen bis mäßig akuten Symptomatik begleitet: Bewegungs- und Ruheschmerzen, Nachlassen der Funktionsfähigkeit der Endoprothese, Knieschwellung und -überwärmung sowie Streck- oder Beugedefizit.

Bei Verdacht auf eine Infektion der Gelenkendoprothese werden routinemäßig eine laborchemische Diagnostik und eine röntgenologische Untersuchung durchgeführt. Die Frage, ob es sich um eine septische oder aseptische Lockerung der Endoprothese handelt, lässt sich allerdings oft nicht leicht beantworten. Die laborchemischen Parameter sind bei meist mäßiggradiger Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des C-reaktiven Proteins (sehr sensibler Parameter für eine Infektion) wenig wegweisend. Aufhellungen auf Röntgenaufnahmen sind für eine Infektion unspezifisch. Sich schnell ausbreitende Aufhellungen sprechen allerdings für eine Infektion. Röntgenaufnahmen, die im Vergleich zum Vorbefund ohne Änderung bleiben, schließen eine Infektion jedoch nicht aus.

Computertomografie und Magnetresonanztomografie sind wegen der Metallartefakte nicht zu verwenden. Die Skelettszintigrafie ist unspezifisch. Deswegen werden diese Untersuchungen nicht routinemäßig eingesetzt. Wegweisend für die Diagnostik kann das bakteriologische Ergebnis einer Gelenkpunktion sein. Bei klinischem Infektionsverdacht und negativem bakteriologischen Punktatbefund soll die Punktion wiederholt oder eine Gewebeprobe entnommen werden.

Die Infektionen können nach McQueen et al. <sup>138</sup> in Abhängigkeit von der Einbeziehung von Gewebe unterhalb der tiefen Faszie in tiefe und oberflächige Infektionen eingeteilt werden.

Im Fall einer Infektion ist auch bei relativ geringer Symptomatik eine Therapie erforderlich. Bei Infektionen innerhalb der ersten drei Wochen nach Protheseimplantation kann eine operative Spülung mit Abtragung der Gelenkinnenschleimhaut (Synovektomie) und Wundausschneidung (Debridement) unter Belassen der Endoprothese und intravenöser Antibiotikagabe zur Ausheilung führen. In allen anderen Fällen mit bzw. ohne Lockerungszeichen (wenn keine gravierenden allgemeinen Einwände vorliegen) sollen zusätzlich die Endoprothese entfernt und die Endoprothesenlager gereinigt werden.

In den weitaus meisten Fällen wird die Prothese in zwei Operationen gewechselt (zweizeitiger Endoprothesenwechsel). Bei der ersten Operation wird die Endoprothese entfernt, die Gelenkhöhle mit Antibiotikaträgern gefüllt oder mit einer Interimsprothese versehen. Im Abstand von ca. sechs Wochen erfolgen nochmals eine ausgedehnte Wundausschneidung und die Implantation der definitiven Endoprothese. Bei niedrig aktiven Infektionen kann eine erneute Prothesenimplantation in der gleichen Sitzung erfolgen (einzeitiger Endoprothesenwechsel). Die Therapie wird von einer langfristigen Antibiotikamedikation begleitet. Im Fall einer erneuten oder nicht zu beherrschenden Infektion verbleibt ggf. nur die Versteifung des Gelenks (Arthrodesse), um einer persistierenden Infektion zu entgehen.

## 2.2.4 Infektionsrisiko bei der Gelenkendoprothetik

Das Risiko des Auftretens einer Infektion bei der Gelenkendoprothetik hängt von dem Risiko des Auftretens einer Infektion im Operationsgebiet nach einer Operation im Allgemeinen ab. Das Risiko einer solchen Infektion wird von einer Reihe von Faktoren beeinflusst. Dabei können nach der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI patienteneigene und nur bedingt beeinflussbare Faktoren von solchen unterschieden werden, die durch geeignete infektionspräventive Maßnahmen im Rahmen der Organisation der perioperativen Betreuung beeinflussbar sind<sup>111</sup>.

### Patienteneigene, nur bedingt beeinflussbare Risikofaktoren:

- Vor-/Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus)
- Bestehende Infektionen an anderen Körperstellen
- (Nasale) Besiedlung mit *Staphylococcus aureus*
- Mangelernährung
- Adipositas
- Rauchen
- Maligne Grunderkrankung/Tumorstadium
- Zytostatikatherapie/Immunsuppression
- Anämie (prä- und postoperativ)

### Durch infektionspräventive Maßnahmen beeinflussbare Risikofaktoren:

#### a) Perioperative:

- Dauer des präoperativen Krankenhausaufenthalts
- Nicht sachgerechte präoperative Haarentfernung
- Nicht sachgerechte Hautreinigung/Hautdesinfektion (präoperative Antiseptik)
- Nicht sachgerechte perioperative Antibiotikaprophylaxe
- Abweichungen von der physiologischen Körpertemperatur des Patienten
- Hypoxie/Oxygenierung

#### b) Operationsspezifische:

- Dauer der Eingriffe, Operationstechnik einschließlich Blutstillung
- Art des Eingriffs (z. B. Notfall- oder Elektiveingriff, Kontaminationsgrad)
- Implantattyp

#### c) Postoperative:

- Drainage (Art und Dauer)
- Postoperative invasive Maßnahmen, die mit Bakteriämien einhergehen
- Nicht sachgerechte postoperative Wundversorgung
- Art der postoperativen Ernährung

Das Risiko einer Wundinfektion bei der Erstimplantation eines Knieimplantats ist in den letzten Jahren in Deutschland kontinuierlich gesunken (2004: 0,8 %, 2005: 0,7 %, 2006: 0,6 %, 2007: 0,5 %, 2008: 0,4 %) <sup>20</sup>. Das Risiko einer Wundinfektion beim Wechsel der Knieendoprothese ist 2008 im Vergleich

zu 2007 ebenfalls gefallen, liegt allerdings mit 1,3 % im etwas höheren Bereich<sup>20</sup>. Bei zunehmender Anzahl an Kniegelenkersatzoperationen im fortgeschrittenen Alter und möglicher Abwehrschwäche kann die Bedeutung der nur bedingt beeinflussbaren im Vergleich zu beeinflussbaren Risikofaktoren deutlich steigen.

## 2.3 Infektionsschutzmaßnahmen bei Gelenkendoprothetik

### 2.3.1 Definition und Unterteilung von Infektionsschutzmaßnahmen

Infektionsschutzmaßnahmen sind verschiedene Maßnahmen zur Vorbeugung der Infektionsprozesse im menschlichen Körper. In der Knieendoprothetik sind das die Interventionen zur Prävention solcher Prozesse nach Kniegelenkersatz. Ziel dieser Maßnahmen ist die Vermeidung und Verminderung des Kontakts mit verschiedenen Keimen, ihre Abtötung oder Unschädlichmachung.

Die Infektionsschutzmaßnahmen können prä-, peri- und postoperativ erfolgen<sup>187</sup>.

Es werden folgende präoperative Infektionsschutzmaßnahmen genannt:

- Therapie von akuten Infektionen
- Kürzung der stationären Liegezeit vor dem Eingriff
- Haarentfernung (außerhalb des Operationssaals) im Operationsgebiet
- Sanierung von nasalen Staphylococcus aureus-Trägern
- Intravenöse Gabe von Basisantibiotika

Als perioperative Infektionsschutzmaßnahmen werden folgende Interventionen aufgelistet:

- Abnehmen der Ringe, Uhren und Armbänder der im Operationsbereich tätigen Personen Reinigung der Hände und Unterarme des Operationsteams
- Händedesinfektion mit alkoholischem Händedesinfektionsmittel
- Tragen von Operationshaube und Mund-Nasen-Schutz
- Anziehen von steriler Kleidung und Handschuhen
- Wischdesinfektion des Operationsfelds mit Polyvinylpyrrolidon-Alkohollösung
- Sterilisation des Operationsinstrumentariums
- Begrenzung der Anzahl an Personen, die den Operationssaal betreten
- Vermeidung von vielen und lauten Gesprächen während Operation
- Keimarme Filterung der Luft vor Eintritt in Operationssaal
- Luftwechsel pro Stunde und Überdruck im Operationssaal im Vergleich zu umliegenden Räumen während Operation
- Wischdesinfektion des Operationssaals zwischen den Operationen

Postoperativ können folgende Infektionsschutzmaßnahmen eingesetzt werden:

- Händedesinfektion vor und nach jedem Verbandwechsel
- Ein Verbandwechsel mit sterilen Handschuhen und Pinzetten oder ohne Hand- und Wundkontakt
- Unterbringung von frisch operierten Patienten mit Wundinfektionen in getrennten Zimmern
- Epidemiologische Untersuchung bei gehäuftem Auftreten von Wundinfektionen oder Infektionen mit demselben Erreger
- Isolierung von Patienten, die mit MRE kolonisiert oder infiziert sind

Alle anwendbaren Infektionsschutzmaßnahmen können in Maßnahmen ohne und mit Einsatz von Antibiotika (Hygienemaßnahmen und Antibiotikaphylaxe) unterschieden werden.



### 2.3.2 Empfehlungen zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet

Im Folgenden werden Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet beschrieben (Reihenfolge nach der Originalpublikation)<sup>111</sup>. Diese Empfehlungen ergänzen die in den „Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen“ gemachten Angaben zu den betrieblich-organisatorischen Anforderungen und sind im Sinn der einfacheren Verwendung mit diesen abgestimmt.

Die Empfehlungen des RKI sind kategorisiert. Kategorie I steht für „nachdrückliche“, II für „eingeschränkte“, III für „keine“ Empfehlung (bzw. ungelöste Frage) und Kategorie IV für „Rechtliche Vorgaben“. Bei Kategorie IA basieren Empfehlungen auf „gut konzipierten experimentellen oder epidemiologischen Studien“, bei Kategorie IB vor allem auf Konsensusbeschlüssen.

Diese Empfehlungen haben Relevanz für alle Operationen und sind nicht spezifisch für die Kniegelenkendoprothetik.

#### Perioperative Maßnahmen:

- Die präoperative Verweildauer soll so kurz wie möglich sein (Kategorie II).
- Zur präoperativen Darmentleerung ist bisher keine Empfehlung möglich (Kategorie III).
- Wann immer möglich sollen vor elektiven Eingriffen klinisch manifeste Infektionen außerhalb des Operationsgebiets sowie im Operationsgebiet selbst identifiziert und adäquat behandelt werden (Kategorie IA).
- Ein Screening auf MRSA sollte bei Risikopatienten durchgeführt werden (Kategorie IB).
- Bei einer Kolonisation mit MRSA ist eine Sanierung mit für die jeweilige Lokalisation geeigneten antibakteriellen Wirkstoffen anzustreben (Kategorie IB).
- Bisher keine generelle Empfehlung zur Änderung der allgemein empfohlenen perioperativen Antibiotikaphylaxe aufgrund einer Kolonisation mit MRSA-/Vancomycin-resistenten Stämmen. Dies fällt in die ärztliche Einzelfallentscheidung, bezogen auf den individuellen Patienten (Kategorie III).
- Präoperative Haarentfernung nur bei operationstechnischer Notwendigkeit, bevorzugt mittels Kürzen der Haare bzw. chemischer Enthaarung (Kategorie IA).
- Keine Empfehlung zu grundsätzlicher präoperativer antiseptischer Waschung (Kategorie III).
- Im Operationsraum erfolgt eine gründliche Antiseptik der Haut des Operationsgebiets (Kategorie IB). Die Haut muss während der erforderlichen (vom Hersteller entsprechend deklarierten) Einwirkzeit satt benetzt und feucht gehalten werden. Hierbei muss darauf geachtet werden, dass der Patient nicht in Flüssigkeitsansammlungen des Antiseptikums zu liegen kommt, da dies zu Hautschädigung oder Komplikationen durch Kriechströme beim Kauterisieren führen kann. Nach erfolgter Antiseptik wird die Umgebung des Operationsgebiets steril abgedeckt.
- Perioperative Antibiotikaphylaxe nur bei gesicherter Indikation. Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach der Wirksamkeit gegen die häufigsten Wundinfektionserreger für die jeweilige Operationsart (Kategorie IA).
- Die initiale Dosis des Antibiotikums wird intravenös zu einem Zeitpunkt verabreicht, bei dem eine ausreichende Gewebewirkstoffkonzentration bei der Inzision und während der gesamten Operation erreicht werden kann (Kategorie IA). Keine routinemäßige Anwendung von Vancomycin zur perioperativen Prophylaxe (Kategorie IB).
- Nach präoperativer Antiseptik wird das Operationsfeld unter aseptischen Bedingungen steril abgedeckt (Kategorie IB).
- Hände und Fingernägel der Mitarbeiter sollen bei Betreten des Operationstrakts sauber sein (Kategorie IB).
- Die Mitglieder des Operationsteams müssen kurze und rund geschnittene Fingernägel haben. Sie dürfen keine künstlichen Fingernägel tragen (Kategorie IV, Kategorie 1A).

- Alle Mitglieder des Operationsteams mit direktem Kontakt zum Operationsfeld und zu sterilem Instrumentarium oder Material müssen vor Beginn ihrer Tätigkeit eine chirurgische Händedesinfektion durchführen (Kategorie IA).
- Schmuck behindert die sachgerechte Desinfektion. An Händen und Unterarmen dürfen daher keine Schmuckstücke, Uhren oder Ringe getragen werden (Kategorie IV).
- Nach der chirurgischen Händedesinfektion legt das Operationsteam einen sterilen Operationskittel und anschließend sterile Handschuhe an (Kategorie IB).
- Vor Betreten des Operationsraums soll ein Mund-Nasen-Schutz angelegt werden, sofern im Operationssaal die sterilen Instrumente bereits gerichtet sind, eine Operation demnächst beginnen wird oder eine Operation durchgeführt wird (Kategorie IB). Der Mund-Nasen-Schutz wird während der gesamten Operation getragen (Kategorie IB). Er muss ausreichend groß sein, Mund und Nase bedecken und eng am Gesicht anliegen (Kategorie IB). Barthaare müssen ggf. in Kombination mit der Operationshaube vollständig abgedeckt sein (Kategorie IB).
- Vor Betreten des Operationsraums muss ein Haarschutz getragen werden, der das Haupthaar sowie ggf. in Kombination mit dem Mund-Nasen-Schutz auch das Barthaar vollständig bedeckt (Kategorie IB).
- Das Operationsteam muss einen sterilen Operationsmantel mit definierter Barrierefunktion und sterile Handschuhe tragen (Kategorie IB). Letztere werden nach dem Anlegen der sterilen Kleidung angezogen (Kategorie IB).
- Vor jeder neuen Operation muss die sterile Operationskleidung gewechselt werden (Kategorie IB).
- Bei invasiven Eingriffen mit hoher Verletzungsgefahr/Perforationsgefahr der Handschuhe wird das Tragen von zwei Paaren Handschuhen empfohlen (Kategorie IB).
- Bei intraoperativer Handschuhbeschädigung erfolgt ein Handschuhwechsel (Kategorie IB).
- Operationsbereichskleidung ist bei sichtbarer Verschmutzung, Kontamination oder Verunreinigung mit Blut oder anderem potenziell infektiösen Material zu wechseln (Kategorie IV).
- Beim Wechsel von Personal zwischen Aufwachraum und Operationsraum muss ggf. durch einen Schutzkittel Sorge getragen werden, dass die Bereichskleidung nicht mit Krankheitserregern kontaminiert wird (Kategorie IB).
- Untersuchungen des an Operationen beteiligten Personals auf *Staphylococcus aureus* oder *Streptococcus pyogenes* sind indiziert, wenn eine Häufung entsprechender Wundinfektionen verzeichnet wird und der begründete Verdacht einer Übertragung durch das Personal besteht (Kategorie IB).
- Generelle Einhaltung aseptischer Arbeitsmethoden/-techniken bei allen Eingriffen/Operationen (Kategorie IA) sowie der Zubereitung und Verabreichung von Parenteralia und beim Umgang mit sterilen Medizinprodukten (Kategorie IV).
- Keine Empfehlung von besonderen Maßnahmen, die die Oxygenierung der Wunde verbessern sollen (Kategorie III).
- Perioperativ soll der Zustand der Normothermie (Normaltemperatur) aufrechterhalten werden, sofern nicht aus therapeutischen Gründen eine Hypothermie erforderlich ist (Kategorie II).
- Wunddrainagen sollen nicht routinemäßig, sondern nur bei klarer Indikation und so kurzzeitig wie möglich eingesetzt werden (Kategorie IB).
- Offene Drainagen sollen aus infektionspräventiven Gründen vermieden werden (Kategorie IB).
- Drainagen sollen nicht über die Operationswunde, sondern über eine separate Inzision gelegt werden (Kategorie IB).

### **Postoperative Maßnahmen**

- Die primär verschlossene, nicht sezernierende Operationswunde wird am Ende der Operation bzw. des Eingriffs mit einer geeigneten sterilen Wundauflage für 24 bis 48 Stunden oder auch länger einmalig abgedeckt, sofern nicht Hinweise auf eine Komplikation bzw. eine diesbezüg-

liche notwendige Kontrolle/Überwachung zu einem früheren Verbandwechsel zwingen (Kategorie IB).

- Ist der äußere Wundverschluss abgeschlossen, kann aus hygienischen Gründen bei sachkundiger Beobachtung und Beurteilung des Wundheilungsverlaufs durch den behandelnden Arzt auf eine erneute sterile Wundabdeckung verzichtet werden (Kategorie II).
- Bei Auftreten klinischer Zeichen einer Infektion, bei Durchfeuchtung, Verschmutzung oder bei Lageverschiebung des Verbands sowie jeder anderen Komplikation muss dieser sofort gewechselt werden (Kategorie IB).
- Die Entfernung des Verbands, des Nahtmaterials sowie von Drainagen bzw. jeder ggf. erforderliche Verbandwechsel erfolgen unter aseptischen Bedingungen und unter Anwendung aseptischer Arbeitstechniken (Kategorie IB).
- Drainagen sollen in ihrer Eigenschaft als Fremdkörper so früh wie möglich entfernt werden (Kategorie IB).
- Kein routinemäßiger Wechsel der Auffangbehälter, da bei häufiger Manipulation die Kontaminationsgefahr steigt (Kategorie IB).
- Jede Manipulation an der Drainageaustrittsstelle erfolgt wie der Verbandwechsel unter aseptischen Bedingungen (Kategorie IB).
- Beim Wechsel von Auffangbehältnissen sind auch aus Gründen des Personalschutzes keimarme Handschuhe zu tragen (Kategorie IV).
- Sekretaufangbeutel nicht über das Austrittsniveau der Drainage anheben, um ein Zurückfließen möglicherweise kontaminierter Flüssigkeit zu vermeiden (Kategorie IB).
- Durchführen von Surveillance postoperativer Wundinfektionen (Kategorie IV, IA).

### 2.3.3 Besonderheit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik

Bei den Gelenkersatzoperationen handelt es sich um einen Operationstyp der Wundkontaminationsklasse 1 (aseptische Eingriffe ohne Eröffnung der von mit Mikroorganismen besiedelten Körperhöhlen)<sup>157</sup>. Diese Eingriffe stellen die höchsten Anforderungen an die Reinraumbedingungen im Operationsbereich mit Empfehlung zum Einsatz von Reinluftkabinen<sup>84, 212</sup>. Jede allgemeine Infektion soll abgeheilt sein. Die gesamte Extremität wird vor der Operation desinfiziert.

Die perioperative systematische Antibiotikaprophylaxe wird in der Knieendoprothetik trotz relativ niedrigem Infektionsrisiko (siehe 2.2.4) seit langem regelhaft verwendet. Eine solche Antibiotikaprophylaxe bei niedrigem Infektionsrisiko wird bei den chirurgischen Eingriffen im Allgemeinen empfohlen, wenn bei der Manifestation der Infektion eine erhebliche Morbidität droht<sup>10</sup>, was bei der Gelenkendoprothetik der Fall ist.

Die Wirksamkeit einer Antibiotikaprophylaxe ist nach Meinung der BQS unbestritten<sup>20</sup>. Als Begründungen werden die Bewertung des Scottish Intercollegiate Guidelines Networks<sup>188</sup> mit Evidenzgrad IIa und ein Review von Jaeger et al.<sup>93</sup> genannt.

Bei Auswahl des Antibiotikums soll eine gute Weichteil- und Knochendurchdringung des Medikaments gewährleistet werden, um effektive Wirkspiegel zu erreichen. Wichtig ist, dass das Antibiotikum nicht das gesamte Keimspektrum, sondern nur die für die Infektion infrage kommenden Keime abdeckt und sich an der lokalen Resistenzlage des Krankenhauses orientiert<sup>10</sup>. Die Risiken einer Antibiotikaprophylaxe (immunologische und nicht immunologische Reaktionen, Antibiotikaresistenz etc.) müssen allerdings in Kauf genommen werden.

Als Mittel der Wahl gelten momentan Cephalosporine aus der Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika. Sowohl Medikamente der ersten Generation wie Cefazolin oder der zweiten Generation wie Cefuroxim werden aufgrund ihres Wirkungsspektrums für die Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik eingesetzt. Lincosamide wie Clindamycin werden Beta-Lactam-Allergien vorbehalten und Glykopeptide wie Vancomycin oder Teicoplanin hohen MRSA-Risiken. Die Antibiotikagabe erfolgt generell einmalig ca. zehn bis 30 Minuten vor dem Hautschnitt bzw. vor der Blutsperre, um optimale Konzentrationen im

Operationsgebiet zu erreichen. Bei Überschreitung der Operationsdauer über drei Stunden ggf. nach Beendigung der Blutsperre wird eine zweite Antibiotikadosis gegeben<sup>10, 84, 212</sup>.

Eine Besonderheit der Infektionsschutzmaßnahmen bei der Gelenkendoprothetik stellt die Möglichkeit zur lokalen Applikation von Antibiotika im Knochenzement dar. Viele der heute verwendeten Zementtypen sind mit einem Antibiotikazusatz zur Infektionsprophylaxe versehen. Am häufigsten wird Gentamycin verwendet, vor allem weil es als standardisierter Antibiotikazement (Refobacin, Palacos) angeboten wird (die Verwendung von Gentamycin basiert auf Untersuchungen aus nicht randomisierten Studien noch in den 80er Jahren). Bei speziellen Situationen mit hoher Infektionsgefahr, etwa bei einem Zustand nach vorangegangenem Infekt, wird manchmal eine eigenhändige Zumischung am Operationstisch durchgeführt, um das Antibiotikum exakt auf den Erreger abzustimmen. Als Zumischung wird dabei Vancomycin oder Beta-Lactam-Antibiotika und Aminoglykoside allein bzw. in Kombination verwendet.

Die Anwendung eines Zements und eines Antibiotikums kann auch bestimmte Risiken bergen. Der Zement als Fremdmaterial kann neben dem Implantat selbst auch bei Beladung mit Antibiotika eine Besiedlungsstelle für verschiedene Keime bieten. Das Herauslösen des Antibiotikums aus dem Zement bewirkt zwar höhere lokale Spiegel, allerdings nur für relativ kurze Zeit. Zudem kann zumindest theoretisch durch eine Antibiotikazumischung die mechanische Qualität des Zements reduziert werden. Im Fall einer fehlenden Wirkung des Antibiotikums muss der gesamte Zement wieder entfernt werden, was nicht unerhebliche Komplikationsgefahren in sich birgt und die ohnehin geschädigte Knochen substanz weiter verschlechtert.

Die beobachtete Senkung der Rate an postoperativen Infektionen nach totalendoprothetischem Gelenkersatz wird vor allem der Einführung von hochreinen Operationsräumen sowie einer perioperativen Antibiotikaprophylaxe zugeschrieben<sup>84</sup>. Zwar wird die intravenöse Prophylaxe mit Antibiotika sowie zusätzlich als Zumischung zum Zement von einigen Leitlinien empfohlen<sup>188</sup>, es finden sich aber in der Literatur auch vereinzelt andere Meinungen, die die Antibiotikagabe als eine unzureichende Antwort auf schlechte Hygienestandards werten<sup>212</sup>. Systematische Übersichten zum Stellenwert der Antibiotikaprophylaxe wie auch der Hygienemaßnahmen bei Kniegelenkendoprothetik fehlen noch. Die medizinische Wirksamkeit, die Kosten-Wirksamkeit sowie ethische, soziale und juristische Implikationen dieser Interventionen sind somit nicht eindeutig und werden in dem vorliegenden Bericht systematisch bewertet.

### **3 Fragestellung**

#### **3.1 Medizinische Bewertung**

Die medizinische Bewertung wird folgende Frage bearbeiten:

Wie ist die Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik?

#### **3.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

Die gesundheitsökonomische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

Wie ist die Kosten-Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik?

#### **3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung**

Die ethische, soziale und juristische Bewertung wird folgende Frage bewerten:

Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind bei Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik zu erwarten?

## 4 Methodik

### 4.1 Medizinische Bewertung

#### 4.1.1 Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS00), Social SciSearch (IN00), BIOSIS (BA00), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GMS (GA03), MEDIKAT (MK77), AMED (CB85), GLOBAL Health (AZ72), ISTEP + ISTEP/ISSHP (II98), ETHMED (ED93), INAHTA-Datenbank, DAHTA-Datenbank, NHS-CRD-DARE-Datenbank (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Derwent Drug File (DD83), IPA (IA70), Cochrane Database – CENTRAL (CCTR93) sowie Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren ohne explizite Einschränkung des Suchzeitraums im Juni 2009 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Sprachen Deutsch und Englisch der Zusammenfassungen beschränkt. Die Literaturrecherche wird nach den geltenden Anforderungen der DAHTA des DIMDI vorgenommen und dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und boolesche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer werden detailliert im Anhang aufgelistet.

#### 4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach Vorgaben der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI; Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von Health Technology Assessment Berichten<sup>48</sup>) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich die Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn eine Publikation keine relevanten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bzw. systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik angibt. Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden bei der DAHTA des DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden Literaturstellen in die Analyse einbezogen, die Daten aus RCT, systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik beschreiben bzw. bewerten.

Da praktisch jede Intervention die Infektionsrate zumindest indirekt beeinflussen kann, werden im vorliegenden Bericht als Infektionsschutzmaßnahmen nur Interventionen mit der expliziten Zielsetzung, die Raten an Infektionen bei der Kniegelenkendoprothesierung zu verringern, betrachtet (d. h. keine Bluttransfusionen etc.). Dieses Kriterium wird erst bei der Sichtung der Treffer im Volltext eingesetzt.

#### 4.1.3 Zusätzliche Informationsquellen

Zusätzlich wird eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel sowie auf den Internetseiten der entsprechenden Gelenkendoprothesenregister (z. B. Jahresberichte) hinsichtlich weiterer Informationen zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik durchgeführt.

#### 4.1.4 Datenauswertung und Informationssynthese

Alle Informationsquellen werden zunächst in Übersichtspublikationen und Primärstudien aufgeteilt. Anschließend werden die vorliegenden Informationsquellen in Veröffentlichungen zu Hygienemaßnahmen und Publikationen zur Antibiotikaphylaxe unterteilt.

Da die Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik sehr vielfältig und meistens unspezifisch sind, wird als Grundlage der Bewertung die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI „Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet“<sup>111</sup> verwendet. Ihr methodisches Vorgehen und die im Hintergrund stehende Evidenz werden bewertet. Anschließend erfolgt die Auswertung der identifizierten systematischen Übersichten zu Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik.

Die Bewertung des Stellenwerts der Antibiotikaphylaxe in der Knieendoprothetik erfolgt auf Basis der systematischen Übersichten und der neu publizierten und deswegen in diesen systematischen Übersichten nicht berücksichtigten RCT. Es werden Daten zum Vergleich von Antibiotikaphylaxe (intravenös bzw. im Zement) vs. keine Antibiotikaphylaxe, intravenöse Antibiotikaphylaxe vs. Antibiotikaphylaxe im Zement, kombinierte Antibiotikaphylaxe (intravenös und im Zement) vs. alleinige Antibiotikaphylaxe (intravenös bzw. im Zement) und zum Vergleich verschiedener Medikamente zur Antibiotikaphylaxe untereinander einbezogen. Studien zum Vergleich von verschiedenen Medikamentendosierungen und -dosisaufteilungen werden nicht betrachtet.

Das Risiko einer Infektion nach Kniegelenkersatz ist ziemlich niedrig, der Wirksamkeitsnachweis einer Infektionsschutzmaßnahme in einem RCT erfordert deswegen eine große Studienpopulation, was aus organisatorischen, ethischen und Kostengründen schwer realisierbar ist. Deshalb werden anschließend zusätzlich die Auswertungen zu Infektionsschutzmaßnahmen aus Endoprothesenregistern und Datenbanken mit Daten für mehrere klinische Zentren in die Analyse einbezogen.

Die wichtigsten Informationen werden aus den ausgewählten Informationsquellen extrahiert und wiedergegeben. Die Informationssynthese aus verschiedenen Quellen erfolgt qualitativ.

## 4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

### 4.2.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten elektronischen Datenbanken (Datenbanken werden bei der medizinischen Bewertung angegeben) von der DAHTA des DIMDI nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren ohne explizite Einschränkung des Suchzeitraums im Juni 2009 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf die Sprachen Deutsch und Englisch eingeschränkt. Die Literaturrecherche wird mit dem ClassicSearch-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA des DIMDI vorgenommen.

Die Literaturrecherche wird wie bei der medizinischen Bewertung dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind im Anhang aufgelistet.

### 4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA des DIMDI ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und anschließend in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen. Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn eine Publikation keine relevanten gesundheitsökonomischen Daten aus RCT bzw. systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken zu Infektions-

schutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik angibt. Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden bei der DAHTA des DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden Literaturstellen ausgewählt, die gesundheitsökonomische Bewertungen aus RCT, aus systematischen Übersichten von RCT, aus Endoprothesenregistern oder aus Datenbanken zum Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen vs. kein Einsatz dieser Maßnahmen sowie zum Vergleich von verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen untereinander in der Knieendoprothetik beschreiben bzw. bewerten.

### **4.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen sowie juristischen Aspekten des Einsatzes von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik gesucht. Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt ebenfalls in drei Schritten.



## 5 Ergebnisse

### 5.1 Medizinische Bewertung

#### 5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 1.030 Treffer zur medizinischen Bewertung. Es werden 1.030 Titel und 478 Zusammenfassungen durchgesehen. 186 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und zum Einschluss in die Bewertung überprüft (Tabelle 1). 176 Publikationen davon werden ausgeschlossen. Aufgrund der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien werden insgesamt zehn durch die Literaturrecherche und eine durch die Handsuche identifizierte Publikationen in die Auswertung einbezogen.

**Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche, medizinische Bewertung**

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche, medizinische Bewertung	1.030
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	1.030
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	478
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	186
Insgesamt zur Durchsicht im Volltext bestellte Publikationen	204
Davon in die Bewertung einbezogene Publikationen	10
Zusätzlich in die Bewertung einbezogene Publikationen	1

\* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen. N = Anzahl.

Im ersten Schritt werden folgende Publikationen aus den angegebenen Gründen ausgeschlossen:

- In der Studie untersuchte Intervention ist keine Infektionsschutzmaßnahme im Sinne des Berichts (siehe 4.1.2)<sup>1, 2, 8, 11, 14-16, 22, 25-31, 34, 35, 39-41, 44, 50, 51, 58, 64, 66, 68, 71, 73, 76, 78, 80, 83, 87-89, 97, 99, 100, 103-106, 108-110, 114, 116, 120, 121, 124-126, 128, 139, 140, 143, 144, 146, 149, 152, 153, 156, 159, 162, 166, 174, 176, 182, 191, 194, 198, 202, 206, 209-211, 213, 214, 220, 221, 223, 227, 229, 231, 232</sup>
- Übersichten zu verschiedenen Aspekten der Knieendoprothetik ohne systematischer Betrachtung der Infektionsschutzmaßnahmen<sup>47, 112, 217, 228</sup>
- Kommentare<sup>79, 131</sup>

Zur weiteren Selektion werden die verbleibenden Publikationen aufgeteilt in:

- Publikationen zu Hygienemaßnahmen<sup>3, 5, 18, 23, 32, 45, 59, 62, 65, 67, 75, 81, 92, 107, 115, 122, 123, 145, 154, 158, 161, 163-165, 175, 185, 196, 222, 230</sup>
- Publikationen zur Antibiotikaprophylaxe<sup>4, 6, 17, 19, 24, 36-38, 46, 53-56, 60, 69, 98, 102, 119, 134, 135, 137, 138, 142, 160, 168, 171, 177, 199-201, 203-205, 207, 208, 215, 216, 219, 224, 225</sup>
- Publikationen zu Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken<sup>12, 21, 33, 42, 43, 49, 72, 74, 85, 94, 95, 117, 130, 136, 141, 147, 167, 172, 178, 180, 181, 186, 190, 218, 226</sup>

Als Grundlage der Bewertung von Hygienemaßnahmen wird aus den o. g. Publikationen die Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI „Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet“<sup>4,115</sup> verwendet. Von allen weiteren Publikationen zu Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik werden fünf Treffer zu systematischen Übersichten<sup>32, 161, 163-165</sup> identifiziert. Es handelt sich dabei um doppelte Treffer zu den Folgepublikationen von Parker et al. von 2004<sup>165</sup> und 2007<sup>161</sup>. In die Bewertung von Hygienemaßnahmen wird nur die aktuellere systematische Übersicht von Parker et al.<sup>161</sup> einbezogen. Alle anderen o. g. Treffer zu Hygienemaßnahmen sind keine systematischen Übersichten und werden ausgeschlossen.

Zur Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik werden insgesamt vier systematische Übersichten identifiziert (Tabelle 2)<sup>6, 17, 46, 215</sup>. Die systematische Übersichtsarbeit von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> hat gleichzeitig das letzte Recherchedatum und die höchste Anzahl an berücksichtigten Studien (alle in anderen systematischen Übersichten betrachteten Studien werden auch hier einbezogen). Diese Arbeit wird als Grundlage zur Bewertung der Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik ausgewählt. Da nur zwei der in diese systematische Übersicht einbezogenen RCT ausschließlich Patienten nach Knieendoprothetik betrachten, werden auch diese RCT<sup>36, 38</sup> primär ausgewertet.

Außerdem werden zur Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik drei neu publizierte, in den vorliegenden systematischen Übersichten nicht berücksichtigte RCT<sup>37, 102, 200</sup> identifiziert. Zwei dieser RCT<sup>102, 200</sup> betrachten unterschiedliche Antibiotikadosierungen oder -dosisaufteilungen untereinander und werden nicht analysiert. Es wird nur ein RCT<sup>37</sup> (Vergleich von Vancomycin-imprägniertem Zement vs. Zement ohne Antibiotika) in die Bewertung einbezogen.

**Tabelle 2: Identifizierte systematische Übersichten zu Antibiotikaprophylaxe**

	<b>Block und Stubbs<sup>17</sup></b>	<b>Vardakas et al.<sup>215</sup></b>	<b>Cranny et al.<sup>46</sup></b>	<b>AlBuhairan et al.<sup>6</sup></b>
<b>Einbezogene Primärstudien\Recherche bis</b>	Mitte 2003	10/2004	09/2005	07/2007
<i>Intravenöse Antibiotikaprophylaxe vs. keine intravenöse Antibiotikaprophylaxe</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	<i>Keine Studie identifiziert</i>
<i>Antibiotikaprophylaxe im Zement vs. keine Antibiotikaprophylaxe</i>	<i>Keine Studie identifiziert</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	<i>Keine Studie identifiziert</i>
<i>Antibiotikaprophylaxe intravenös und im Zement vs. nur intravenöse Antibiotikaprophylaxe</i>		<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	
Chiu et al. 2001	+			+
Chiu et al. 2002	+			+
<i>Systemische Antibiotikaprophylaxe vs. Antibiotikaprophylaxe im Zement</i>		<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	
McQueen et al. 1987*	+			+
McQueen et al. 1990*	+			+
<i>Cephalosporine vs. Teicoplanin</i>	<i>N. b.</i>			
Periti et al. 1992*		-	+	+
Mollan et al. 1992*		+	+	+
Periti et al. 1999*		+	-	+
Wall et al. 1988*		+	-	+
<i>Cephalosporine vs. Penicillinderivate</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	
Vainionpää et al. 1988*				+
<i>Cephalosporine I. vs. II. Generation</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	<i>N. b.</i>	
DeBenedictis et al. 1984*				+
Mauerhan et al. 1994*				+
Soave et al. 1986*				+
Bryan et al. 1988*				+

\* = Auswertung zusammen mit Hüftgelenkoperationen. N. b. = Nicht betrachtet.

Zusätzlich wird eine Übersichtsarbeit<sup>208</sup> zur Anwendung von Mupirocin-Nasensalbe identifiziert, die nicht als systematische Übersicht qualifiziert werden kann (Recherche nur in MEDLINE, Rechercheintervall nicht angegeben). Diese Publikation schließt nur ein RCT<sup>101</sup> bei elektiver orthopädischer Chirurgie, inklusive Gelenkendoprothetik, ein. Dieser RCT wird bestellt und bewertet.

Alle anderen in der obigen Auflistung genannten Publikationen zur Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik sind keine systematischen Übersichten bzw. keine zusätzlichen relevanten Studien und werden daher ausgeschlossen.

Von den Publikationen zu Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken können drei Artikel (Tabelle 3)<sup>21, 42, 94</sup> zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik ausgewählt werden. Weitere die in der obigen Auflistung genannten Publikationen zu Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken werden ausgeschlossen, da sie entweder keine Infektionsschutzmaßnahmen bewerten, keine getrennten Daten für Endoprothetik liefern oder die Auswertungen nur für ein Zentrum präsentieren.

Im Weiterem werden die Publikationen zu Hygienemaßnahmen, anschließend zur Antibiotikaprophylaxe, zunächst die systematischen Übersichten und dann die Primärstudien (Publikationsreihenfolge nach eingesetztem Medikament sowie chronologisch) beschrieben. Abschließend werden Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken (Publikationsreihenfolge nach Wichtigkeit für die Identifikation der Einflussfaktoren für Infektionen bei der Knieendoprothetik) berichtet.

## 5.1.2 Bewertung der Publikationen zu Hygienemaßnahmen

**Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI: Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI. GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär 2007; 2([2]): 1-19<sup>115</sup>.**

### Zielsetzung

Die Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI zielt mit vorliegender Arbeit<sup>115</sup> darauf ab, Empfehlungen zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet zu erarbeiten.

### Methodik

Für die Erarbeitung der Empfehlungen greifen die Autoren auf vorhandene Leitlinien, insbesondere auf die „Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999“ von Mangram et al.<sup>132</sup> sowie die Übersichtsarbeiten von Roy 2003 „Modern approaches to preventing surgical site infections“ und von Wong 2004 „Surgical site infection“ (beide vom gleichen Herausgeber) zurück. Auf Basis dieser Literatur werden die aktuellen Veröffentlichungen zum Thema gesichtet und ergänzt, sofern sich daraus neue Aspekte ergeben. Es liegen keine weiteren Informationen zur Methode der Literaturrecherche, der -selektion und -bewertung sowie zur Informationssynthese aus mehreren Literaturquellen vor.

Der Anwendungsbereich der Empfehlungen umfasst Maßnahmen zur prä-, intra- und postoperativen Infektionsprophylaxe einschließlich der postoperativen Wundversorgung, soweit sie nicht bereits in anderen, relevante Teilaspekte betreffenden, Kommissionsempfehlungen ausgeführt werden. Hierzu werden insbesondere folgende Empfehlungen genannt:

- Empfehlungen zur Händehygiene
- Anforderungen an die Hygiene bei der Reinigung und Desinfektion von Flächen
- Anforderungen an die Hygiene bei der Aufbereitung von Medizinprodukten
- Empfehlungen zur Prävention und Kontrolle von MRSA in Krankenhäusern und anderen medizinischen Einrichtungen
- Empfehlungen zur Surveillance (Erfassung und Bewertung) von nosokomialen Infektionen
- Erläuterungen zur Surveillance nosokomialer Infektionen sowie zur Erfassung von Erregern mit speziellen Resistenzen und Multiresistenzen
- Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention zur Surveillance von postoperativen Wundinfektionen in Einrichtungen für das ambulante Operieren mit Erläuterungen
- Ordnungsgemäße Entsorgung von Abfällen aus Einrichtungen des Gesundheitsdiensts (Richtlinie der Länderarbeitsgemeinschaft Abfall)
- Prävention Gefäßkatheter-assoziiertes Infektionen

(Die genannten Empfehlungen werden in der vorliegenden Arbeit nicht betrachtet.)

Die Empfehlungen ergänzen die von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention in den „Anforderungen der Hygiene bei Operationen und anderen invasiven Eingriffen“ gemachten Angaben zu den betrieblich-organisatorischen Anforderungen und sind mit diesen abgestimmt.

Die Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI werden nach Angaben des RKI primär auf Basis wissenschaftlicher Beweiskraft und theoretischer Begründung kategorisiert (I bis IV, siehe 2.3.2).

Die Empfehlungen werden ehrenamtlich und ohne Einflussnahme kommerzieller Interessengruppen im Auftrag der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention des RKI erarbeitet.

### Ergebnisse

Die in der Publikation genannten Empfehlungen sind in der Einleitung ausführlich aufgeführt.

Nur folgende Empfehlungen erhalten Kategorie IA:

- Wann immer möglich sollen vor elektiven Eingriffen klinisch manifeste Infektionen außerhalb des Operationsgebiets sowie im Operationsgebiet selbst identifiziert und adäquat behandelt werden.
- Präoperative Haarentfernung nur bei operationstechnischer Notwendigkeit, bevorzugt mittels Kürzen der Haare bzw. chemischer Enthaarung.
- Perioperative Antibiotikaprophylaxe nur bei gesicherter Indikation. Die Auswahl des Antibiotikums richtet sich nach der Wirksamkeit gegen die häufigsten Wundinfektionserreger für die jeweilige Operationsart.
- Die anfängliche Dosis des Antibiotikums wird intravenös zu einem Zeitpunkt verabreicht, bei dem eine ausreichende Gewebewirkstoffkonzentration bei der Inzision und während der gesamten Operation erreicht werden kann.
- Die Mitglieder des Operationsteams müssen kurze und rund geschnittene Fingernägel haben und dürfen keine künstlichen Fingernägel tragen (auch unter Kategorie IV angegeben).
- Alle Mitglieder des Operationsteams mit direktem Kontakt zum Operationsfeld und zu sterilem Instrumentarium oder Material müssen vor Beginn ihrer Tätigkeit eine chirurgische Händedesinfektion durchführen.
- Generelle Einhaltung aseptischer Arbeitsmethoden/-techniken bei allen Eingriffen/Operationen.
- Durchführen von Surveillance postoperativer Wundinfektionen (auch unter Kategorie IV angegeben).

**Parker Martyn J, Livingstone Vicki CR, McKee A, Peterborough and Stamford Hospitals NHS Foundation Trust OD. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. Cochrane Database of systematic reviews 2007<sup>161</sup>.**

#### **Zielsetzung**

Ziel des Cochrane Reviews von Parker et al.<sup>161</sup> ist die Bewertung der Wirksamkeit von geschlossenen Wundsaugdrainagen bei orthopädischer Chirurgie im Rahmen einer systematischen Übersicht.

#### **Methodik**

Es werden folgende medizinische elektronische Datenbanken durchsucht: Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group Specialised Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, MEDLINE (von 1996 bis März 2006), MEDLINE Pending (März 2006), EMBASE (von 1988 bis März 2006), CINAHL (von 1982 bis März 2006) und Referenzlisten der relevanten Studien. Die Cochrane Wound Group sowie die Autoren der einbezogenen Studien werden ebenfalls kontaktiert.

Es werden RCT zum Vergleich des Einsatzes von geschlossenen Wundsaugdrainagen vs. keine Drainagen in der orthopädischen Chirurgie eingeschlossen. Auch quasi-randomisierte Studien und Studien ohne adäquate Geheimhaltung der Aufteilung in die Studiengruppen werden berücksichtigt. Es gibt keine Einschränkung für die Sprache des Artikels.

Die Studienselektion und Datenextraktion wird unabhängig von zwei Gutachtern durchgeführt, Unterschiede werden durch eine Diskussion beseitigt. Die methodische Qualität der Studien und das Verzerrungsrisiko dieser RCT werden bewertet. Als primärer Endpunkt der Auswertung wird die Wundinfektion betrachtet, einer der sekundären Endpunkte ist die tiefe Wundinfektion.

Für jeden dichotomen Endpunkt werden ein relatives Risiko und ein 95 %iges Konfidenzintervall berechnet. Es wird außerdem die statistische Heterogenität der Studienergebnisse überprüft und eine I<sup>2</sup>-Statistik berechnet. Die Informationssynthese erfolgt, falls angemessen, mithilfe einer Metaanalyse nach der Mantel-Haenzel-Methode sowohl im Fixed-Effekt- als auch im Random-Effekt-Modell. Die verwendete Messeinheit ist die Anzahl der Wunden und nicht die der Patienten mit Wunden.

Die Autoren melden keinen Interessenkonflikt in Bezug auf den publizierten Artikel.

#### **Ergebnisse**

Es werden insgesamt 36 Studien eingeschlossen, davon sechs ausschließlich zur Knie-Totalendoprothetik (515 randomisierte Interventionen), eine zum unikondylären Kniegelenkersatz (78 rando-

misierte Interventionen) sowie fünf RCT sowohl für Knie- als auch für Hüftendoprothetik mit getrennten Daten für Knieendoprothesen (508 randomisierte Interventionen) und eine Studie für Knie- als auch für Hüftersatzoperationen ohne getrennte Daten für einzelne Prothesen (insgesamt 1.293 randomisierte Interventionen).

Bei dem gesamten Kniegelenkersatz werden drei Wundinfektionen bei der Anwendung der geschlossenen Saugdrainage vs. vier Wundinfektionen ohne Anwendung solcher Drainage registriert (Daten für acht Studien), der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Das relative Risiko beläuft sich auf 0,80 mit einem Konfidenzintervall von 0,24 bis 2,60. Bei dem unikondylären Kniegelenkersatz werden in den beiden Gruppen keine Wundinfektionen gemeldet. Es zeigt sich auch kein signifikanter Unterschied im Risiko für Wundinfektionen zwischen den Gruppen mit und ohne geschlossene Wunddrainagen sowohl in der Studie für Knie- als auch für Hüftersatzoperationen ohne getrennte Daten für einzelne Prothesen, in einer Metaanalyse ausschließlich für Knieendoprothetik sowie in einer Metaanalyse für alle orthopädischen chirurgischen Eingriffe insgesamt. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich auch für tiefe Wundinfektionen. Es werden keine tiefen Wundinfektionen bei der Anwendung der geschlossenen Saugdrainage vs. zwei tiefe Wundinfektionen ohne Anwendung solcher Drainage gemeldet (Daten für acht Studien). Das relative Risiko für tiefe Wundinfektionen beim gesamten Kniegelenkersatz beträgt 0,20 mit einem Konfidenzintervall von 0,01 bis 4,09.

### 5.1.3 Bewertung der Publikationen zur Antibiotikaprophylaxe

**AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2008; 90(7): 915<sup>6</sup>.**

#### Zielsetzung

Die Wirksamkeitsbewertung der Antibiotikaprophylaxe zur Reduktion der Wundinfektionsraten bei Patienten nach komplettem Hüftgelenkersatz bzw. nach komplettem Kniegelenkersatz im Rahmen einer systematischen Übersicht.

#### Methodik

Es werden folgende elektronische Datenbanken durchsucht:

- Cochrane Library, Issue 2, 2006,
- OVID MEDLINE, von 1966 bis Juli 2007,
- OVID EMBASE, von 1980 bis 2006, 23. Woche,
- CINAHL, von 1982 bis Juli 2007.

Es erfolgt außerdem eine Suche nach unpublizierter Literatur. Weiterhin werden die Referenzlisten der eingeschlossenen Studien nach nicht publizierten Studien durchgesehen, die Erstautoren dieser Studien werden hinsichtlich weiterer Studien angeschrieben.

Bei der Studienselektion werden folgende Einschlusskriterien verwendet:

- Population der Studie sind Patienten nach komplettem Hüftgelenkersatz bzw. nach komplettem Kniegelenkersatz
- Untersuchte Intervention ist die präoperative Anwendung jeglicher Antibiotika, unabhängig von Dosis oder Zugangsweg
- Betrachteter Endpunkt ist Wundinfektion, definiert als visuelles Exsudat an der Operationsstelle
- Studientyp ist RCT

In die Auswertung werden ausschließlich Publikationen auf Englisch einbezogen.

Es werden folgende Therapievergleiche bewertet:

- Antibiotika vs. keine Antibiotika
- Systemantibiotika vs. Antibiotika-imprägnierter Zement
- Teicoplanin vs. Cephalosporine der ersten oder der zweiten Generation
- Erste vs. zweite Generation der Cephalosporine
- Cephalosporine jeder Generation vs. verschiedene Penicillin-Abkömmlinge

Vergleiche von verschiedenen Dosen eines Medikaments werden nicht berücksichtigt.

Die methodische Qualität der RCT wird von einem Reviewer mithilfe einer Liste aus einem Delphi-Konsensusverfahren bewertet. Dabei werden folgende Aspekte berücksichtigt:

- Methode der Randomisierung (adäquat: computergenerierte Tabellen und ähnliche Methoden; inadäquat: alternierende Tage, Münzenwurf und ähnliche Methoden)
- Geheimhaltung der Patientenzuordnung (adäquat: zentralisierte, pharmaziekontrollierte und ähnliche Methoden; inadäquat: offene Listen der Randomisierungsnummern, versiegelte Umschläge und ähnliche Methoden)
- Verblindung (dreifach: Patient, Leistungserbringer und Endpunkt-Begutachter verblindet; zweifach: Patient und Leistungserbringer verblindet; einfach: nur Patient verblindet; unklar: keine Beschreibung)
- Vergleichbarkeit der Basischarakteristika (adäquat: ähnliche Studiengruppen; inadäquat: ungleiche Studiengruppen; nicht berichtet: in diesem Fall wird die Vergleichbarkeit der Studiengruppen von den Autoren der Übersichtsarbeit statistisch überprüft)
- Einschlusskriterien in die RCT (definiert, nicht definiert oder nicht beschrieben)
- Stichprobengröße (definiert: Stichprobengröße berechnet; nicht definiert: Stichprobengröße nicht berechnet)
- Anwendung der Intention-to-treat-Analyse (adäquat: Analyse für alle Gelenkarthroplastien berichtet; nicht adäquat: Analyse nicht für alle Gelenkarthroplastien berichtet; unklar: keine Informationen zur Durchführung der Analyse)
- Patientenausschluss aus der Bewertung (Anzahl der ausgeschlossenen, z. B. zurückgetretenen bzw. im Follow-up verlorenen Patienten berichtet bzw. unklar)

Bei der Informationssynthese werden die Studiendaten (falls angegeben) für Protokollverletzer zur Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips mitberücksichtigt. Bei den Endpunktbewertungen werden Auswertungen nach Prothesenanzahl gegenüber Patientenanzahl bevorzugt. Tod ohne Wundinfektion wird nicht als Ausschlussgrund sondern als konkurrierendes Ereignis betrachtet.

Die Informationssynthese erfolgt mittels Metaanalyse. Es wird ein Random-Effekt-Modell nach der Mantel-Haenzel-Methode verwendet. Als signifikant werden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % angenommen. Die Heterogenität der Studienergebnisse wird mithilfe der  $I^2$ -Statistik überprüft. Die  $I^2$ -Werte von über 25 %, 50 % und 75 % werden dabei als niedrige, moderate und große Heterogenität interpretiert.

Die Autoren erhalten keine finanziellen Vergünstigungen im Zusammenhang mit der Entstehung und Publikation des Artikels.

## Ergebnisse

Es werden insgesamt 26 RCT in die Bewertung eingeschlossen, davon nur zwei ausschließlich für Patienten nach (komplettem) Kniegelenkersatz, beide zum Vergleich Antibiotika in Zement bei intravenöser Antibiotikaphylaxe vs. keine Antibiotika in Zement bei intravenöser Antibiotikaphylaxe. Elf weitere RCT schließen nur Patienten nach komplettem Hüftgelenkersatz ein (ihre Ergebnisse sind für den vorliegenden Bericht nicht relevant). Weitere elf RCT betrachten Patienten sowohl nach komplettem Hüftgelenkersatz als auch nach komplettem Kniegelenkersatz. Ein RCT schließt Patienten nach jeglichem Gelenkersatz ein und ein RCT sowohl nach Gelenkersatz als auch nach weiteren Operationen (diese Publikationen werden zusätzlich bestellt und im Volltext durchgesehen, außer drei Publikationen, da elektronische Versionen nicht zur Verfügung stehen).

Bei der Metaanalyse von sieben RCT zum Vergleich von Antibiotika vs. keine Antibiotika (beide Studien zum Einsatz des Antibiotikums in Zement zusätzlich zur intravenösen Antibiotikaphylaxe werden dieser Gruppe zugeschrieben) wird eine signifikante Reduktion des relativen Risikos zugunsten von Antibiotika festgestellt. Die Ergebnisse sind sowohl für die Subgruppe systemische Antibiotikagabe (fünf RCT, alle zu Hüftendoprothetik) als auch für die Subgruppe Antibiotika in Zement (d. h. Zusatzeinsatz des Antibiotikums in Zement bei intravenöser Antibiotikaphylaxe; zwei RCT, beide ausschließlich zur Knieendoprothetik) signifikant. Der Test auf statistische Heterogenität für Datenauswertungen sowohl innerhalb jeder Gruppe als auch zwischen den Gruppen ist nicht sig-

nifikant. Da nur zwei dieser RCT ausschließlich Patienten nach Knieendoprothetik betrachten, werden diese für den vorliegenden Bericht im Volltext bestellt und primär ausgewertet (siehe unten).

Bei weiteren Vergleichen der untersuchten Interventionen werden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen gefunden. Die diesen RCT zugrunde liegenden Publikationen liefern entweder keine getrennten Ergebnisse für die Knieendoprothetik oder geben keine Hinweise für Unterschiede zwischen den untersuchten Interventionen bei getrennter Betrachtung von Kniegelenkersatzoperationen.

**Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Chaung TV. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. The Journal of bone and joint surgery. British volume 2001; 83-B: 691-5<sup>38</sup>.**

### Zielsetzung

Die Zielsetzung der 2001 publizierte Studie von Chiu et al.<sup>38</sup> ist die Bewertung des Effekts Cefuroxim-impregnierten Zements zusätzlich zur intravenösen Antibiotikaprophylaxe hinsichtlich der Reduktion der Raten an tiefen Infektionen bei Patienten mit Diabetes mellitus nach primärem komplettem Kniegelenkersatz.

### Methodik

In die Bewertung der Studie werden 78 in der Zeit von 1993 bis 1998 von einem Operateur in einem klinischen Zentrum in Taiwan durchgeführte primäre komplette Kniegelenkersatzoperationen bei Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen (bei allen Patienten: Diagnose Osteoarthritis). Angaben zur Primärhypothese fehlen in der Publikation. Die Zuteilung der Patienten in die Studiengruppen erfolgt in Abhängigkeit von der Aktennummer der Patienten (d. h. Quasi-Randomisierung und unzureichende Geheimhaltung der Allokation).

In einer Gruppe werden die implantierten Knieendoprothesen (alle Duracon<sup>®</sup>) mit Cefuroxim-impregniertem Zement (2 g Cefuroxim in 40 g Simplex<sup>®</sup>-P Zement) und in der Kontrollgruppe mit gleichem Zementtyp ohne Antibiotika befestigt (zementiert werden tibiale und patellare Komponenten, nicht aber die femoralen Komponenten). Bei bilateraler Knieendoprothetik wird in verschiedenen Beinen jeweils Zement mit bzw. ohne Antibiotika verwendet.

Alle Operationen werden in Standardoperationsräumen ohne Ultraviolettlicht, Parallel-Luftstromventilation sowie Isolationsraumanzüge und in ähnlicher Operationstechnik durchgeführt. Vor der Operation erhalten alle Patienten intravenös Cefazolin (500 mg) und Gentamycin (80 mg). Die intravenöse Antibiotikaprophylaxe wird auch bis zu 36 Stunden nach der Operation mit diesen Medikamenten und danach bis zu sieben Tagen mit oralem Cefazolin fortgesetzt. Die Drainage wird für 36 Stunden gehalten. Die Vollbelastung des operierten Knies wird gleich nach der Operation erlaubt. Alle Patienten werden im Durchschnitt nach acht Tagen entlassen.

Die Patienten werden zunächst drei und acht Wochen nach der Operation und dann alle sechs Monate nach der Operation untersucht. Alle Infektionen werden endgültig durch eine Körperflüssigkeitsuntersuchung bestätigt sowie in tiefe und oberflächige Infektionen unterteilt. Zur Bewertung von dichotomen Variablen wird der Exakter-Fisher-Test eingesetzt, Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % werden als signifikant angenommen. Es gibt keinen Hinweis in der Studie zur Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Die Autoren melden keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die publizierte Studie.

### Ergebnisse

Insgesamt werden 41 Knie mit Cefuroxim-impregniertem Zement und 37 Knie mit Zement ohne Antibiotika eingesetzt. Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studiengruppen beträgt entsprechend 72 und 69 Jahre, der Frauenanteil liegt bei 32 und 33 %, der Patientenanteil mit insulinabhängigem Diabetes mellitus beträgt 8 und 11 %. Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied in den Basischarakteristika zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Das Follow-up beträgt im Durchschnitt 50 Monate (Spannweite: 26 bis 88 Monate). Es werden keine tiefen Infektionen in der Cefuroxim-Gruppe gemeldet, dagegen fünf tiefe Infektionen in der Gruppe ohne Einsatz des Antibiotikums im Zement. Die Rate an tiefen Infektionen beträgt in der Cefuroxim-Gruppe vs. der Gruppe ohne Einsatz des Antibiotikums im Zement entsprechend 0 vs. 13,5 % (Unter-

schied statistisch signifikant). Keine der tiefen Infektionen entwickelte sich bei den Patienten nach bilateraler Knieendoprothetik. Eine oberflächliche Infektion tritt in jeder Gruppe bei jeweils einem Patienten auf (2,4 % vs. 2,7 %, Unterschied statistisch nicht signifikant).

**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. The Journal of bone and joint surgery. American volume 2002; 84-A: 759-762<sup>36</sup>.**

### **Zielsetzung**

Die 2002 publizierte Studie von Chiu et al.<sup>36</sup> bewertet die Wirksamkeit Cefuroxim-imprägnierten Zements zusätzlich zur intravenösen Antibiotikaprophylaxe hinsichtlich der Reduktion der Raten an tiefen Infektionen bei Patienten nach primärem komplettem Kniegelenkersatz in Operationsräumen ohne spezielle Reinluftausrüstung.

### **Methodik**

Angaben zur Primärhypothese fehlen in der Publikation. In die Bewertung der Studie werden 340 in der Zeit von 1994 bis 1998 durchgeführte primäre komplette Kniegelenkersatzoperationen (bei 285 Patienten) von einem Operateur in einem klinischen Zentrum in Taiwan eingeschlossen. Ausgeschlossen werden Patienten mit Diabetes mellitus, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Psoriasis, vorheriger Kniechirurgie, Infektion der unteren Extremitäten, Osteomyelitis, bösartigem Tumor sowie mit Immunsuppressiva behandelte Patienten.

Die Zuteilung der Patienten in die Studiengruppen erfolgt in Abhängigkeit von der Patientenaktennummer (d. h. Quasi-Randomisierung und unzureichende Geheimhaltung der Allokation). In einer Gruppe werden die implantierten Knieendoprothesen (alle Duracon<sup>®</sup>) mit Cefuroxim-imprägniertem Zement (2 g Cefuroxim in 40 g Simplex<sup>®</sup>-P Zement) und in der Kontrollgruppe mit gleichem Zementtyp ohne Antibiotika befestigt (zementiert werden tibiale und patellare Komponenten, nicht aber die femoralen Komponenten). Bei bilateraler Knieendoprothetik wird in verschiedenen Beinen jeweils Zement mit bzw. ohne Antibiotika verwendet.

Alle Operationen werden in Standardoperationsräumen ohne Ultraviolettlicht, Parallel-Luftstromventilation sowie Isolationsraumanzüge und in ähnlicher Operationstechnik durchgeführt. Vor der Operation erhalten alle Patienten intravenös Cefazolin (500 mg) und Gentamycin (80 mg). Die intravenöse Antibiotikaprophylaxe wird auch bis zu 36 Stunden nach der Operation mit diesen Medikamenten und danach bis zu sieben Tage mit oralem Cefazolin fortgesetzt. Die Drainage wird am zweiten Tag entfernt. Die Vollbelastung des operierten Knies wird ab dem zweiten Tag erlaubt, die kontinuierliche passive Bewegung ab dem ersten Postoperationstag.

Die Patienten werden zunächst drei und acht Wochen nach der Operation, anschließend alle sechs Monate nach der Operation untersucht. Alle Infektionen werden endgültig durch eine Körperflüssigkeitsuntersuchung bestätigt sowie in tiefe und oberflächliche Infektionen unterteilt. Zur Bewertung von dichotomen Variablen wird der Exakter-Fisher-Test eingesetzt, Ergebnisse mit Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % werden als signifikant angenommen. Es gibt keinen Hinweis in der Studie zur Auswertung der Ergebnisse nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Die Autoren melden keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit der publizierten Studie.

### **Ergebnisse**

Insgesamt werden 178 Knie mit Cefuroxim-imprägniertem Zement und 162 Knie mit Zement ohne Antibiotika eingesetzt. Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studiengruppen beträgt entsprechend 70 und 68 Jahre, der Frauenanteil liegt bei 30 und 31 %. Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied in den Basischarakteristika zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Das Follow-up beträgt im Durchschnitt 49 Monate (Spannweite: 26 bis 80 Monate). Es werden keine tiefen Infektionen in der Cefuroxim-Gruppe gemeldet, dagegen fünf tiefe Infektionen in der Gruppe ohne Einsatz des Antibiotikums im Zement. Die Rate an tiefen Infektionen beträgt in der Cefuroxim-Gruppe vs. der Gruppe ohne Einsatz des Antibiotikums im Zement entsprechend 0 vs. 3,1 % (Unterschied statistisch signifikant). Keine der tiefen Infektionen entwickelte sich bei den Patienten nach bilateraler Knieendoprothetik. Es werden jeweils zwei oberflächliche Infektionen in jeder Interventionsgruppe registriert (1,1 % vs. 1,2 %, Unterschied statistisch nicht signifikant).



**Chiu FY, Lin CF. Antibiotic-impregnated cement in revision total knee arthroplasty. A prospective cohort study of one hundred and eighty-three knees. The Journal of bone and joint surgery. American volume 2009; 91(3): 628-633<sup>37</sup>.**

### **Zielsetzung**

Die Zielsetzung der 2009 publizierten Studie von Chiu und Lin<sup>37</sup> ist die Bewertung des Effekts Vancomycin-imprägnierten Zements zusätzlich zur intravenösen Antibiotikaphylaxe hinsichtlich der Reduktion der Rate an tiefen Infektionen bei Patienten nach Revision des kompletten Kniegelenkersatzes in Operationsräumen ohne spezielle Reinlufttraumaurüstung.

### **Methodik**

Die Primärhypothese geht von 10 %iger Infektionsrate bei Zement ohne Antibiotika, 9 %iger absoluter Risikoreduktion durch Vancomycin-imprägnierten Zement, 80 %iger statistischer Power und 5 %iger Irrtumswahrscheinlichkeit im zweiseitigen Test aus. 88 eingeschlossene Patienten werden in jeder Gruppe für den Nachweis der Primärhypothese laut Berechnungen der Autoren benötigt.

Die Zuteilung der Patienten in die Studiengruppen erfolgt in Abhängigkeit von ihrer Aktennummer (d. h. Quasi-Randomisierung und unzureichende Geheimhaltung der Allokation). Die Patienten bleiben allerdings nach Beschreibung der Autoren zur zugewiesenen Operation verblindet. In einer Gruppe werden die implantierten Knieendoprothesen mit Vancomycin-imprägniertem Zement (1 g Vancomycin in 40 g Simplex<sup>®</sup>-P-Zement) und in der zweiten Gruppe mit gleichem Zementtyp ohne Antibiotika befestigt. Bei vier Patienten wird in verschiedenen Beinen jeweils Zement mit und ohne Antibiotika verwendet (Zeitraum zwischen Operationen an verschiedenen Beinen beträgt zwischen sechs und 24 Monate).

Alle Operationen werden in einem Standardoperationsraum ohne Ultraviolettlicht, Parallel-Luftstromventilation und Isolationsraumanzüge sowie in ähnlicher Operationstechnik durchgeführt. Vor der Operation erhalten alle Patienten intravenös Cefazolin (500 mg) und Gentamycin (80 mg). Die intravenöse Antibiotikaphylaxe wird auch bis zu 36 Stunden nach der Operation mit diesen Medikamenten und danach bis zu sieben Tage mit oralem Cefazolin fortgesetzt. Die Drainage verbleibt für 48 Stunden. Die Vollbelastung des operierten Knies wird ab dem zweiten Tag erlaubt, die kontinuierliche passive Bewegung ab dem dritten Tag. Alle Patienten werden nach guter Wundheilung entlassen (im Durchschnitt nach 13 Tagen).

Die Patienten werden zunächst drei und acht Wochen nach der Operation, dann alle sechs Monate untersucht. Die Infektionen werden endgültig durch eine Körperflüssigkeitsuntersuchung bestätigt und als oberflächlich bzw. tief klassifiziert. Zur Bewertung von dichotomen Variablen kommt der Exakter-Fisher-Test zum Einsatz, Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % werden als signifikant angenommen. Es gibt keinen Hinweis in der Studie zur Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip.

Die Autoren melden keinen Interessenkonflikt in Bezug auf die publizierte Studie.

### **Ergebnisse**

In die Bewertung der Studie werden 183 von insgesamt 235 in der Zeit von 1993 bis 2004 durchgeführte Revisionen des kompletten Kniegelenkersatzes (bei 179 von 225 Patienten) von einem Operateur in einem klinischen Zentrum in Taiwan eingeschlossen. Patienten mit Diabetes mellitus (n = 20), peripherer arterieller Verschlusskrankheit (n = 3), Psoriasis (n = 1), vorheriger Infektion der unteren Extremitäten (n = 3), Osteomyelitis (n = 1), bösartigem Tumor (n = 1) sowie mit Immunsuppressiva behandelte Patienten (n = 1) und Patienten nach wiederholter Revision der Knieendoprothese (n = 10) bleiben ausgeschlossen. Loss-to-follow-up-Patienten (n = 6) werden ebenso nicht betrachtet; ihre Therapiegruppenzugehörigkeit wird nicht genannt. Alle Operationen sind primäre Revisionen nach Erstimplantation ohne Antibiotika in Zement. Keiner der Patienten weist eine prä- bzw. intraoperative Infektion auf.

Insgesamt erhalten 90 Knie Zement ohne Antibiotika und 92 Knie Vancomycin-imprägnierten Zement. Das Durchschnittsalter in den Studiengruppen beträgt entsprechend 70 und 71 Jahre, der Frauenanteil liegt bei 53 und 47 %. Die beiden Studiengruppen weisen ähnliche Anteile jeweils an Patienten nach der Primärendoprothetik mit und ohne Zementeinsatz sowie gemischte Fixierung auf (37 % vs. 31 %, 54 % vs. 58 % und 9 % vs. 11 %). Es wird kein statistisch signifikanter Unterschied in den Basischarakteristika für mehrere Variablen zwischen den beiden Gruppen festgestellt.

Das Follow-up beträgt im Durchschnitt 89 Monate (Spannweite: 36 bis 156 Monate). Es werden keine Infektionen in der Vancomycin-Gruppe gemeldet, dagegen sechs tiefe und eine oberflächliche Infektion in der Gruppe ohne Einsatz des Antibiotikums im Zement. Die Rate an tiefen Infektionen beträgt in der Vancomycin-Gruppe vs. der Gruppe ohne Einsatz des Antibiotikums im Zement entsprechend 0 % vs. 6,7 %, die Gesamterkrankungsraten 0 % vs. 7,8 % (beide Unterschiede statistisch signifikant). Die ermittelten Konfidenzintervalle für die Mittelwertdifferenz der Infektionsraten zwischen den Gruppen sind in der Publikation angegeben, werden aber hier nicht aufgeführt, da zumindest eine falsch berechnet ist. Keine der Infektionen entwickelt sich bei den Patienten nach bilateraler Knieendoprothetik.

**Kalmeijer MD, Coertjens H, Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Clin Inf Dis 2002; 35(4): 353-358<sup>101</sup>.**

### Zielsetzung

Die Zielsetzung der Studie von Kalmeijer et al.<sup>101</sup> ist die Überprüfung der Wirksamkeit der Mupirocin-Salbe zur Prävention postoperativer Wundinfektionen bei orthopädischer Chirurgie.

### Methodik

Die Primärhypothese berücksichtigt die vorher beobachtete Infektionsrate ohne Mupirocin-Salbe von 6,6 % und geht von 75 %iger Risikoreduktion durch Mupirocin-Salbe, 80 %iger statistischer Power sowie 5 %iger Irrtumswahrscheinlichkeit aus. Für den Nachweis der Primärhypothese sollen ca. 300 Patienten in jede Gruppe einbezogen werden.

Die Studie wird von Januar 1997 bis Juli 1999 an einem klinischen Zentrum in den Niederlanden durchgeführt. Alle in dieser Zeit für die orthopädische Chirurgie zum Einsatz einer Endoprothese geplanten Patienten ohne aktive Infektion und ohne Antibiotikaeinsatz in den letzten 24 Stunden sind für den Einschluss in die Studie geeignet.

Eine Patientengruppe erhält Mupirocin-Salbe, die andere eine Placebo-Salbe in fünf Gramm dosierten Tuben gleicher optischer Ausführung. Die Tuben werden entsprechend der durch den unabhängigen Pharmazeuten erstellten Randomisierungsliste nummeriert.

Die Patienten werden einen Tag vor der Operation in die Klinik aufgenommen. Ein Nasenabstrich wird aus beiden Nasenlöchern entnommen. Die Mupirocin-Salbe wird zweimal für beide Nasenlöcher täglich sowie zweimal oder mehrmals unmittelbar vor der Operation eingesetzt. Als antibiotische Prophylaxe werden grundsätzlich Cefamandol (Cephalosporin) und bei Patienten mit Allergie auf Cephalosporine Clindamycin verwendet.

Die postoperativen Wundinfektionen werden nach Definition des Centre for Disease Control klassifiziert<sup>132</sup>, die Nachbeobachtung erfolgt bis zu einem Monat nach dem chirurgischem Eingriff. Die Auswertung der dichotomen Variablen erfolgt mit dem Exakten-Fisher-Test, als statistisch signifikant gelten Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 %.

Angaben zum Interessenkonflikt der Autoren fehlen in der Publikation.

### Ergebnisse

In die Bewertung werden 614 von anfänglich 692 für den Einschluss in die Studie geeigneten Patienten eingeschlossen. Insgesamt lehnen 65 Patienten die Teilnahme an der Studie ab, 13 Patienten können aus verschiedenen Gründen nicht evaluiert werden (keiner dieser Patienten entwickelt eine postoperative Wundinfektion). Da weitere 43 Patienten bei der Chirurgie keine Endoprothese erhalten, werden diese Patienten ebenfalls aus der Analyse ausgeschlossen (keine Intention-to-treat-Analyse, im Gegensatz zur Aussage der Autoren).

Die mit Mupirocin behandelte Gruppe schließt 315 Patienten und die mit Placebo behandelte 299 Patienten ein. Die beiden Gruppen sind statistisch nicht signifikant unterschiedlich in ihren Ausgangscharakteristika. Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 63 Jahre, der Frauenanteil liegt bei 66 %. Der Anteil der Knieendoprothetik von allen Operationen beläuft sich auf ca. 31 %. Bei etwa 50 % aller Operationen handelt es sich um Hüftendoprothetik.

Es werden keine getrennten Ergebnisse für Knieendoprothetik präsentiert. Insgesamt sind zwölf postoperative Wundinfektionen in der Mupirocin- und 14 in der Placebo-Gruppe registriert, dabei nur eine tiefe Infektion (in der Placebo-Gruppe). Der Unterschied in den Ereignisraten zwischen den Gruppen ist nicht statistisch signifikant.

#### 5.1.4 Bewertung der Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken

Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 2009; 91(1): 38-47<sup>94</sup>.

##### Zielsetzung

Das Ziel der Auswertungen aus dem finnischen Endoprothesenregister von Jämsen et al.<sup>94</sup> ist die Identifikation von Risikofaktoren für eine Infektion nach einer Knieendoprothetik.

##### Methodik

In die Auswertung werden die Daten des finnischen Gelenkendoprotheseregisters für alle im Zeitraum von Januar 1997 bis Juni 2004 registrierten primären Kniegelenkersatzoperationen und Revisionen der Knieendoprothesen eingeschlossen (Tabelle 3). Alle Interventionen werden bis Ende 2004 verfolgt. Die minimale Nachbeobachtungszeit beträgt dabei sechs Monate und die mediane Nachbeobachtungszeit drei Jahre. Für die vorliegende Bewertung werden die Daten des Registers durch die Daten des finnischen Krankenhausentlassungsregisters vervollständigt.

Das finnische Arthroplastieregister wird als Teil des allgemeinen Implantatregisters geführt (Stand: 2001). Orthopädische Kliniken sind zur Übermittlung der Gelenkersatzoperationen und der registerrelevanten Informationen verpflichtet. Die ermittelten Daten werden mit anderen nationalen Registerdaten verknüpft und abgeglichen. Die Angaben werden außerdem seit 1994 auf Glaubwürdigkeit durch den Vergleich mit den Entlassungsdokumenten der Krankenhäuser überprüft. 2001 werden über 95 % aller eingesetzten Prothesen in Finnland im Arthroplastieregister registriert<sup>77</sup>.

Als Merkmal für eine tiefe Infektion nach einem Kniegelenkersatz gilt im Gelenkendoprothesenregister jede Revisionsoperation wegen einer Infektion, im Krankenhausentlassungsregister die Kombination mehrerer Operationskodierungen (für Wundauausscheidungen, Prothesenentfernungen, Ersatz und Hinzufügung einer Komponente der Endoprothese, Revisionsoperation, Arthrodese und Amputation) mit Infektionen andeutenden Diagnosekodierungen. Bei mehreren Operationen nach einem Kniegelenkersatz wird nur die erste gezählt.

Die Nachverfolgung der Endoprothesen endet nach einer Revisionsoperation wegen Infektion oder einer anderen Operation, nach Tod oder bei allen weiteren Patienten am 31.12.2004. Für die Bewertung der Risikofaktoren wird die Cox-Regressionsanalyse eingesetzt. Es werden eine univariate Analyse und eine Analyse mit Adjustierung für Alter, Geschlecht und Diagnose durchgeführt. Zusätzlich wird als Hilfsvariable für den Schweregrad der Gelenkschädigung der Typ der implantierten Prothese verwendet. Anschließend wird eine adjustierte vorwärts gerichtete stufenweise Regressionsanalyse durchgeführt. Als signifikant werden Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % angenommen. Als Sensitivitätsanalyse wird eine Auswertung ausschließlich aus den Daten des Endoprothesenregisters durchgeführt.

Die Studie wird finanziell durch gemeinnützige Organisationen unterstützt, die Autoren melden keine Beeinflussung der Studienvorbereitung und -ausführung.

##### Ergebnisse

Das finnische Endoprothesenregister liefert insgesamt Daten für 43.149 Kniegelenkersatzoperationen, davon 40.135 primäre Kniearthroplastien, 2.166 gesamte und 848 partielle Revisionen der Endoprothesen. Die Daten aus dem Krankenhausentlassungsregister entsprechen diesen Daten in 95,7 % der Fälle. Das Medianalter beträgt 71 Jahre, der Frauenanteil beläuft sich auf ca. 72 %. Die häufigste Diagnose ist die primäre Osteoarthritis, diese Diagnose weisen ca. 88 % der Fälle auf.

Die intravenöse Prophylaxe mit Antibiotika wird in über 98 % der Fälle durchgeführt (am häufigsten mit Cefuroxim), Antibiotika-imprägnierter Zement wird in ca. 84 % der Operationen zur Fixierung der Endoprothesen eingesetzt. Antibiotikaprophylaxe sowohl intravenöse als auch im Zement erfolgt in ca. 82 % aller Fälle, ausschließlich intravenös in ca. 16 %, ausschließlich im Zement in ca. 1 %. Kein Einsatz von Antibiotika sowohl intravenös als auch im Zement wird für etwa 0,5 % der Operationen gemeldet (177 Primäroperationen und 22 Revisionen).

Es werden insgesamt 387 Revisionen der Kniegelenkendoprothesen innerhalb einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 3,1 Jahren (Spannweite: null bis acht Jahre) gemeldet, davon 262 (68 %) innerhalb eines Jahres nach der Primäroperation. Revisionsoperationen zeigen dabei eine signifikant höhere Infektionsrate im Vergleich zu Primäroperationen.

Bei der Regressionsanalyse mit Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diagnose und Typ der implantierten Prothese zeigt sich eine signifikante Risikoerhöhung für eine Revisionsoperation wegen Infektion bei Knieendoprothetik ohne Antibiotika im Zement im Vergleich zu Antibiotika-imprägniertem Zement (Hazard Ratio 1,35; 95 % Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,81 und Hazard Ratio 2,10; 95 % Konfidenzintervall von 1,14 bis 3,88) sowie bei alleiniger intravenöser Antibiotikaprophylaxe im Vergleich zum kombinierten Einsatz der Antibiotika (Hazard Ratio 1,35; 95 % Konfidenzintervall von 1,01 bis 1,81 und Hazard Ratio 2,12; 95 % Konfidenzintervall von 1,14 bis 3,92) sowohl nach Primärgelenkersatzoperationen als auch nach Revisionen der Endoprothesen.

Die adjustierten Raten für eine Revision wegen Infektion nach Operationen mit vs. ohne intravenöse Antibiotikaprophylaxe sowie mit alleiniger Prophylaxe mit Antibiotika-imprägniertem Zement vs. kombiniertem Einsatz der Antibiotika sind nicht signifikant unterschiedlich sowohl nach Primärgelenkersatzoperationen als auch nach Revisionen der Endoprothesen.

Bei fehlender Antibiotikaprophylaxe sowohl intravenös als auch im Zement sind nach Primärgelenkersatzoperationen keine Revisionen wegen Infektion registriert (null von 177 Knien), nach Revisionsoperationen zwei wiederholte infektionsbedingte Revisionen (zwei von 22 Knien). Es werden somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bei fehlender Antibiotikaprophylaxe im Vergleich zu der kombinierten Antibiotikaprophylaxe festgestellt.

**Claus A, Asche G, Brade J, Bosing-Schwenkglens M, Horchler H, Müller-Färber J, Schumm W, Weise K, Scharf HP. Risk profiling of postoperative complications in 17,644 total knee replacements [Identifizierung von Risikofaktoren postoperativer Komplikationen in der primären Knieendoprothetik]. Unfallchirurg 2006; 109(1): 5-12<sup>42</sup>.**

### **Zielsetzung**

Ziele der Auswertungen von Claus et al.<sup>42</sup> sind die Identifikation von Risikofaktoren postoperativer Komplikationen nach primärer Knieendoprothetik und die Erstellung des Profils eines Patienten mit erhöhtem Risiko für eine postoperative Komplikation.

### **Methodik**

Für die Auswertung werden die gepoolten und anonymisierten Daten aller in Baden-Württemberg 2000 bis 2002 im Rahmen der externen Qualitätssicherung erfassten primären Knieersatzoperationen einbezogen (Tabelle 3). Die untersuchte Nachbeobachtung erfasst ausschließlich den stationären Aufenthalt. Es liegen dabei vollständige Daten für insgesamt 17.641 von 17.644 registrierten primären Knieendoprothesenimplantationen vor.

Neben dem Endpunkt „allgemeine postoperative Komplikation“ und mehreren weiteren Endpunkten wird bei der Auswertung auch der Endpunkt „Infektion“ betrachtet (eine Definition ist in der Publikation nicht angegeben). Als potenzielle Risikofaktoren werden mehrere Variablen ausgewählt, darunter auch Antibiotikaprophylaxe. Bei der Auswertung für alle Endpunkte, außer für den Endpunkt „allgemeine postoperative Komplikation“, wird aufgrund der geringen Grundgesamtheit der einzeln dokumentierten Ereignisse generell eine univariate Analyse mittels Chancenquotienten angewendet (Adjustierung für potenzielle Confounder wird nicht durchgeführt). Die P-Werte von unter 0,05 werden als signifikant betrachtet.

Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

### **Ergebnisse**

Das Durchschnittsalter der Patienten beträgt 71 Jahre, der Frauenanteil liegt bei 72 %. Die meisten eingesetzten Prothesen (92 %) sind bikondyläre ungekoppelte Oberflächenersatzprothesen, ohne (66,4 %) bzw. mit (25,6 %) Patellaersatz. Die Fixierung der Oberschenkelkomponente mit Zement erfolgt in ca. 81 % der Fälle, der Schienbeinknochenkomponente in ca. 89 %. In ca. 71 % der Opera-

tionen wird eine einmalige, in ca. 17 % eine 24-stündige, in ca. 10 % eine über 24-stündige und in ca. 2 % keine Antibiotikagabe durchgeführt.

Eine Infektion tritt in 144 Fällen (0,8 %) auf. Das Risiko für eine Infektion zeigt sich in der univariaten Analyse signifikant gehäuft mit der Durchführung von über 24 Stunden andauernder Antibiotikagabe, (Odds Ratio 2,6; 95 % Konfidenzintervall von 1,77 bis 3,85) und seltener mit einmaliger Antibiotikagabe (Odds Ratio 0,7; 95 % Konfidenzintervall von 0,48 bis 0,94) assoziiert.

**Brandt C, Hott U, Sohr D, Daschner F, Gastmeier P, Rüden H. Operating room ventilation with laminar airflow shows no protective effect on the surgical site infection rate in orthopedic and abdominal surgery. Annals of surgery 2008; 248(5): 695-700<sup>21</sup>.**

**Zielsetzung**

Die Bewertung des Effekts der vertikalen Parallel-Luftstromventilation des Operationsraums auf die postoperative Wundinfektionsrate.

**Methodik**

In die Bewertung werden die Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) des Deutschen Nationalen Referenzzentrums für Surveillance von nosokomialen Infektionen einbezogen. Die Daten stammen aus Krankenhäusern, die jeweils über 100 Eingriffe bei sechs Operationstypen, darunter auch Knie- und Hüftendoprothetik, in der Zeit von 2000 und 2004 durchgeführt haben (Tabelle 3). Zusätzliche Daten werden im August 2004 mithilfe eines Fragebogens ermittelt (die Rücklaufquote liegt bei 63 %).

Alle Operationsräume der bei der Auswertung berücksichtigten chirurgischen Abteilungen sind mit dem HEPA-System (Hoch wirksamer Partikelluftfilter) ausgestattet. Bei der Auswertung werden die chirurgischen Abteilungen mit turbulenter oder paralleler Luftstromventilation untereinander verglichen.

Zunächst wird eine univariate und dann eine multivariate Analyse für alle einzelnen untersuchten Operationstypen mithilfe einer logistischen Regression und Kontrolle für potenzielle Confounder (Alter, Geschlecht etc., allerdings keine Variable zu Infektionsschutzmaßnahmen) durchgeführt.

Das KISS-Projekt wird ausschließlich von der Bundesregierung Deutschland gefördert. Es wird kein Interessenkonflikt der Autoren gemeldet.

**Ergebnisse**

Hinsichtlich der Knieendoprothetik werden die Daten aus 13 Abteilungen mit paralleler Luftstromventilation und fünf Abteilungen mit turbulenter Ventilation jeweils für 5.993 und 3.403 Operationen einbezogen. Die Anzahl aller postoperativen Wundinfektionen in diesen Abteilungen beträgt entsprechend 80 und 28, die Anzahl der schweren Wundinfektionen 55 und 22. Die Wundinfektionsrate liegt bei paralleler Luftstromventilation insgesamt signifikant größer, 1,3 % vs. 0,8 % (p = 0,027), und bei schweren Wundinfektionen nicht signifikant größer, 0,9 % vs. 0,6 % (p = 0,19), im Vergleich zu turbulenter Ventilation. Die multivariate Analyse mit Adjustierung für mehrere Variablen zeigt einen Trend für höhere Raten an allen und an schweren Wundinfektionen in den Abteilungen mit paralleler Luftstromventilation, aber keine signifikanten Ergebnisse. Die adjustierte Odds Ratio beträgt entsprechend 2,38 (95 % Konfidenzintervall von 0,89 bis 6,33) und 1,76 (95 % Konfidenzintervall von 0,80 bis 3,85). Für Hüftendoprothetik werden ähnliche Ergebnisse berichtet.

**Tabelle 3: Publikationen mit Daten aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken**

Publikation	N Patienten	Setting	Infektionsschutzmaßnahmen
Jämsen et al. 2009	43.149	Finnish Arthroplasty Register, Finnland (1997–2004)	Antibiotische Prophylaxe (keine, nur intravenös, nur im Zement, kombiniert)
Claus et al. 2006	17.644	Baden-Württemberg, Deutschland (2000–2002)	Antibiotikagabe (keine, Einzelgabe, 24-Stundengabe, über 24-Stundengabe)
Brandt et al. 2008	99.230	KISS-Datenbank, Deutschland (2000–2004)	Luftstromventilation im Operationsraum (parallel vs. turbulent)

KISS = Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System. N = Anzahl.

## 5.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

Die systematische Literaturrecherche zur gesundheitsökonomischen Bewertung ergibt 177 Treffer. Es werden 123 Zusammenfassungen durchgesehen. 43 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt.

Im ersten Schritt werden folgende Publikationen aus den angegebenen Gründen ausgeschlossen:

- Untersuchte Intervention ist keine Infektionsschutzmaßnahme im Sinn des Berichts (siehe 4.1.2)<sup>8</sup>, 16, 31, 51, 52, 61, 78, 86, 88, 90, 91, 97, 100, 103, 116, 124, 127-129, 143, 149, 166, 170, 176, 182, 192, 195, 197, 206, 213, 214, 220
- Übersichten zu einzelnen Aspekten der Knieendoprothetik<sup>13, 189</sup>
- Kommentare<sup>79</sup>

Zur weiteren Selektion werden die verbleibenden Publikationen aufgeteilt in:

- Publikationen zu Hygienemaßnahmen<sup>45, 92, 184</sup>
- Publikationen zur Antibiotikaphylaxe<sup>46, 203, 208</sup>
- Publikationen zu Auswertungen aus Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken<sup>21, 186</sup>

Zwar präsentiert eine Publikation eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse in der Chirurgie (zum Vergleich von Antibiotikaphylaxe mit und ohne Glykopeptide), allerdings beschäftigt sich keine der fünf einbezogenen Studien auf die Endoprothetik. Insgesamt kann somit keine der o. g. Publikation in die gesundheitsökonomische Bewertung einbezogen werden (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Ergebnisse der Literaturrecherche, gesundheitsökonomische Bewertung**

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche	177
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	177
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	123
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	43
In die Bewertung einbezogene Publikationen	0

\* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen. N = Anzahl.

## 5.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die systematische Literaturrecherche ergibt insgesamt 20 Treffer zur ethischen, sozialen und juristischen Bewertung. Vier Publikationen<sup>113, 133, 148, 193</sup> werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Keine der Publikationen betrachtet explizit die ethischen, sozialen und juristischen Aspekte des Einsatzes von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik. Aus diesem Grund kann keine Publikation in die Bewertung einbezogen werden (Tabelle 5).

**Tabelle 5: Ergebnisse der Literaturrecherche, ethische, soziale und juristische Bewertung**

	N Treffer
Ergebnisse der Literaturrecherche:	20
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	20
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	10
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	4
In die Bewertung einbezogene Publikationen	0

\* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen. N = Anzahl.

## 6 Diskussion

### 6.1 Medizinische Bewertung

#### 6.1.1 Methodische Aspekte

Die vorliegende Arbeit wird auf der Basis von durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Studien, systematischen Übersichten dieser Studien und Endoprothesenregistern zusammengefasst. Deswegen muss im Folgenden auf die methodischen Aspekte der Recherche, der genannten Informationsquellen sowie der Informationssynthese aus diesen Datenquellen eingegangen werden.

##### 6.1.1.1 Literaturrecherche

Für den vorliegenden Bericht wird eine Literaturrecherche nach Artikeln in den wichtigsten medizinischen Datenbanken (MEDLINE, EMBASE etc.) durchgeführt und die Suchstrategie sehr breit angelegt. Weitere Publikationen werden durch eine Handsuche in den Referenzlisten der relevanten Artikel identifiziert. Nicht publizierte Datenquellen werden zur Gewährleistung guter Transparenz gemäß des DAHTA-Handbuchs<sup>48</sup> im Allgemeinen nicht berücksichtigt. Ein systematischer Fehler (sog. Publikationsbias), der durch eine selektive Berücksichtigung von publizierten Daten (eher zugunsten der untersuchten Intervention) entstanden sein könnte, ist deshalb nicht vollkommen auszuschließen.

Wegen der Breite des Themas (es werden in Kliniken dutzende verschiedene Infektionsschutzmaßnahmen durchgeführt) ist die Literaturrecherche in den meisten Literaturdatenbanken für Publikationen ab 2000 ausgelegt. Die Suchstrategie zielt darauf ab, alle aktuellen systematischen Übersichten zu Einzelaspekten des Infektionsschutzes in der Knieendoprothetik zu identifizieren und auf Basis der Ergebnisse aus diesen Übersichten sowie aus neuen Studien die Evidenz zum Einsatz verschiedener Infektionsschutzmaßnahmen zusammenzufassen. Bei der Literaturrecherche können allerdings systematische Übersichten nur für Antibiotikaphylaxe und eine Hygienemaßnahme identifiziert werden. Als Ersatz fehlender systematischer Übersichten werden bei der Bewertung von Hygienemaßnahmen die Empfehlungen des RKI<sup>111</sup> zugrunde gelegt. Diese Empfehlungen stützen sich aber nicht auf eine systematische Literaturrecherche. Zwar werden im Rahmen der Recherche zu einzelnen Hygienemaßnahmen ab 2000 publizierte randomisierte Studien identifiziert, eine systematische Bewertung dieser Interventionen über den Recherchezeitraum hinaus kann im vorliegenden Bericht aber nicht gewährleistet werden.

Systematische Übersichten zu allen einzelnen Hygienemaßnahmen, auch vor 2000 publiziert, sind indirekten Hinweisen aus identifizierten Informationsquellen<sup>132</sup> zufolge kaum zu erwarten. Die Bewertung der einzelnen Hygienemaßnahmen auf Basis von Primärstudien ist im Rahmen des vorliegenden Auftrags nicht möglich. Auch das Vorhandensein von randomisierten Studien zu all diesen Interventionen ist fraglich. Eine tiefer gehende Bewertung von einzelnen Hygienemaßnahmen sollte bei Notwendigkeit im Rahmen weiterer konkretisierter Aufträge erfolgen.

##### 6.1.1.2 Primärstudien

###### Berichtsqualität, Forschungshypothesen und Präzision der Studien

Bei der Bewertung einzelner Studien ist wichtig zu berücksichtigen, dass mangelnde Berichtsqualität dieser Studien die Interpretation und die Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse erschweren kann. Wichtige Punkte dabei sind die Beschreibung der Forschungshypothese, der Ein- und Ausschlusskriterien, des Zeitraums der Studiendurchführung, der Methoden der Randomisierung und Verblindung, der Patientenzuordnung, die Beschreibung des Rekrutierungsprozesses, der Patientencharakteristika sowie der Patientenbeteiligung an der Studie.

Fehlende Angaben zur Forschungshypothese für den primären Endpunkt mit entsprechender Kalkulation der Teilnehmerzahl wie in zwei Publikationen von Chiu et al.<sup>36, 38</sup> lassen die Frage aufkommen, ob die Studie prospektiv angelegt ist und ob die primären Endpunkte in den Studien wirklich vor der Studiendurchführung definiert worden sind. Neben der Überprüfung der Forschungshypothese (Widerlegung bzw. keine Widerlegung der Nullhypothese) ist die statistische Präzision des Effektschätzers (Schärfe der Konfidenzintervalle) der wichtigste zu untersuchende Ergebnisparameter. Es muss bei

signifikanten Ergebnissen mit einem nahe bei 1,0 liegenden 95 % Konfidenzintervall bedacht werden, dass der Effekt für die Klinik wenig relevant, dagegen bei nicht signifikanten Ergebnissen mit breiten 95 % Konfidenzintervallen doch relevant sein kann.

Das Risiko einer Infektion nach Kniegelenkersatz ist ziemlich niedrig (in Deutschland 2008 ca. 0,4 % bei der Erstimplantation und ca. 1,3 % beim Wechsel der Knieendoprothese<sup>20</sup>). Der Wirksamkeitsnachweis einer Infektionsschutzmaßnahme für diesen Endpunkt erfordert deswegen in einem RCT eine sehr große Studienpopulation, was aus organisatorischen, ethischen und Kostengründen schwer realisierbar ist. Deswegen werden bei der Bewertung unter anderem auch die Registerdaten einbezogen.

Es ist anzumerken, dass auch beobachtete signifikante Studienergebnisse nicht überschätzt werden sollen. Sie können durch Zufall (alpha-Fehler) oder durch systematische Fehler (Bias) z. B. durch das Studiendesign entstehen und so zu Verzerrungen der Studienergebnisse zugunsten der einen oder anderen Behandlungsalternative und somit zu fehlender interner Validität (Gültigkeit) führen.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Bezugspopulationen und Technologieminifikationen (interne Validität)**

Für die interne Validität der Ergebnisse ist unter anderem der Rekrutierungsprozess der Patienten relevant. Der Anteil der eine Randomisierung ablehnenden Patienten ist mit über 10 % hoch<sup>101</sup> bzw. nicht bei allen bewerteten RCT<sup>36, 38</sup> angegeben. Es bleibt deswegen unklar, inwieweit die randomisierten Patienten in diesen Studien der Bezugspopulation entsprechen. Sowohl Patienten mit besseren als auch mit schlechteren klinischen Prognosen können die Randomisierung in die verschiedenen Studienarme ablehnen.

RCT gehören der höchsten Evidenzstufe an (d. h. hohe Zuverlässigkeit der Ergebnisse). Durch die zufällige Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen erlauben sie im Gegensatz zu anderen Studientypen die Betrachtung der Patientenzuweisung des Arztes zu einer der Technologien, denn auch die von der vorgesehenen Therapie abweichenden Patienten werden nicht aus der Analyse ausgeschlossen. Dieser Studientyp ermöglicht außerdem eine bessere Vergleichbarkeit der Patientengruppen (Vermeidung von Selektionsbias).

Inwiefern die Aufteilung der Patienten in die jeweiligen Studiengruppen in den Studien tatsächlich zufällig erfolgt, kann oft im Nachhinein nicht überprüft werden. Daher wird meistens von einer vorhandenen Glaubwürdigkeit der Studien ausgegangen. Erfolgt in den Studien keine zufällige Zuordnung, kann ein Selektionsbias sowohl durch eine selektierte Teilnahme der Patienten als auch durch eigene Präferenzen der Ärzte zur Therapieauswahl nicht ausgeschlossen werden. In den einbezogenen RCT von Chiu et al.<sup>36-38</sup> erfolgt die Randomisierung der Patienten in Abhängigkeit von ihrer Aktennummer (d. h. Quasi-Randomisierung und unzureichende Geheimhaltung der Allokation), was ein hohes Potenzial für Selektionsbias in sich birgt.

Falls Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Studiengruppen festgestellt werden, können zumindest einige Studienergebnisse diesen Unterschieden zugeschrieben werden (Selektionsbias). Dasselbe gilt auch für die Studien, die relevante Parameter der Ausgangscharakteristika nicht vergleichen bzw. darlegen. In den in die Analyse einbezogenen Studien wird kein statistisch signifikanter Unterschied in den Basischarakteristika für mehrere Variablen zwischen den Behandlungsalternativen festgestellt. Ein Anhaltspunkt für mögliche Gruppenunterschiede ist damit nicht festzustellen.

Die Unvollständigkeit des Follow-up kann die Ergebnisse der Studien verzerren (engl.: attrition bias bzw. exclusion bias). Dies ist besonders wichtig, wenn ein großer Anteil der Patienten in der Nachbeobachtung nicht untersucht wird. Da sowohl mehr Patienten mit besserem als auch mit schlechterem Behandlungsergebnis zu den sog. Loss-to-follow-up zählen können, kann dies systematisch sowohl zur Unter- als auch zur Überschätzung des Effekts einer Therapie führen. Es gibt allerdings keine Hinweise auf Unvollständigkeit des Follow-up in den einbezogenen Studien.

Falls in den Studien keine Intention-to-treat-Analyse dargestellt wird, nach der die von der im Behandlungsprotokoll vorgesehenen Therapie abweichenden Patienten (engl.: departures) nicht aus der Analyse ausgeschlossen werden, kann der Einfluss der zurückgetretenen bzw. im Nachhinein aus der Analyse ausgeschlossenen Patienten auf die Studienergebnisse (Selektionsbias) ziemlich groß sein. In den Studien von Chiu et al.<sup>36-38</sup> gibt es keinen Hinweis zur Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip, in der Studie von Kalmeijer et al.<sup>101</sup> wird keine Intention-to-treat-Analyse (im Gegensatz zur



Aussage der Autoren) durchgeführt, da Patienten, die keine Endoprothese erhalten haben, aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Evidenz aus nicht randomisierten im Vergleich zu randomisierten Studien ist für mögliche Verzerrungen der Ergebnisse anfälliger. Die Beschreibung der Verzerrungspotenziale aller Studientypen ist im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht möglich. Diese Studientypen werden im Bericht nicht berücksichtigt.

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf andere Populationen und Technologiemodifikationen (externe Validität)**

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien auf andere Populationen bzw. Technologiemodifikationen sollen im Hinblick auf einige Aspekte diskutiert werden.

Eine Frage ist die Übertragbarkeit der überwiegend im Ausland durchgeführten Studien auf die Situation in Deutschland. Die Studienergebnisse können sowohl gesundheitssystemisch beeinflusst sein, als auch, was den technischen Standard betrifft, nicht problemlos auf die Realität in Deutschland übertragbar sein. So werden z. B. in allen Studien von Chiu et al.<sup>36-38</sup> die Gelenkersatzoperationen in Operationsräumen ohne spezielle Reinluftausrüstung durchgeführt, was für Deutschland nur eine geringe Relevanz hat.

Ein weiterer Aspekt ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die in den Studien nicht berücksichtigten Indikationen, wie z. B. von Hüft- auf Kniegelenkersatz bei Antibiotikaphylaxe oder von nicht orthopädischer auf orthopädische Chirurgie bei Hygienemaßnahmen. Einerseits kann die Übertragbarkeit von Studienergebnissen nicht angemessen sein und die Ergebnisse fallen in der Praxis schlechter aus. Andererseits ist es auch möglich, dass in der Knieendoprothetik bessere Resultate als bei anderen Indikationen erzielt werden. Es besteht dabei die Möglichkeit, dass nicht effektive oder sogar schädliche Maßnahmen eingesetzt bzw. effektive Maßnahmen vorenthalten werden<sup>169</sup>. Die Antibiotikaphylaxe scheint in diesem Zusammenhang zumindest von Hüft- auf Knieendoprothetik relativ gut übertragbar zu sein, die verschiedenen Hygienemaßnahmen sind mit wenigen Besonderheiten eher unspezifisch.

Die Übertragbarkeit der nachgewiesenen Wirksamkeit für einen Endpunkt auf einen anderen ist nicht unbedingt gegeben. So bedeutet z. B. eine signifikante Reduktion einer bakteriellen Kontamination nicht gleich die Senkung der Infektionsrate. Deswegen sollen Studien zum Wirksamkeitsnachweis für patientenrelevante klinische Endpunkte konzipiert werden.

#### **6.1.1.3 Systematische Übersichten**

Die medizinische Bewertung identifiziert zwei systematische Literaturübersichten zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik, eine zu geschlossenen Wundsaugdrainagen bei orthopädischer Chirurgie<sup>161</sup> und eine zu Antibiotikaphylaxe beim kompletten Gelenkersatz<sup>6</sup>. Angaben zu den Suchstrategien in diesen Übersichten liegen vor und scheinen angemessen zu sein. Bei den einbezogenen Übersichten werden die Recherchen bis März 2006<sup>161</sup> bzw. bis Juli 2007<sup>6</sup> durchgeführt, diese Übersichten können deshalb als ziemlich aktuell eingestuft werden. Eine systematische Übersicht<sup>6</sup> ergänzt ihre Recherche mit einer Handsuche, womit ihre Vollständigkeit noch verbessert wird. Die beiden systematischen Übersichten verwenden bei der Suchstrategie nur englische Begriffe, eine Übersichtsarbeit<sup>161</sup> beschränkt ihre Bewertung aber nicht nur auf englischsprachige Publikationen.

In der Übersichtsarbeit zu geschlossenen Wunddrainagen<sup>161</sup> werden nicht nur RCT sondern auch quasi-randomisierte Studien berücksichtigt, auch ohne die adäquate Geheimhaltung der Patientenaufteilung in die Studiengruppen, was die Validität der Arbeit schwächen kann. Die methodische Studienqualität wird in dieser Übersichtsarbeit aber ausführlich bewertet. Inwieweit die Verzerrungen der einzelnen Studienergebnisse entdeckt werden, ist anhand der Daten nicht komplett nachzuvollziehen. Es ist hier wichtig zu betonen, dass die interne Validität einer Übersichtsarbeit kaum besser sein kann als die interne Validität der einzelnen in diese Arbeit einbezogenen Publikationen.

Die beiden in der systematischen Übersicht von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> berücksichtigten RCT zur Antibiotikaphylaxe in der Knieendoprothetik werden im vorliegenden Bericht primär ausgewertet, sodass sich die Diskussion über die Qualität der Bewertung in der Übersichtsarbeit erübrigt.

In den beiden systematischen Übersichten wird eine Metaanalyse nach der Mantel-Haenzel-Methode in einem Random-Effekt-Modell sowie die Überprüfung der statistischen Heterogenität der Studienergebnisse mit Berechnung der  $I^2$ -Statistik durchgeführt. Diese Methoden der Informationssynthese scheinen angemessen zu sein.

Wegen fehlender Ergebnisse aus systematischen Übersichten zu Hygienemaßnahmen werden die Empfehlungen des RKI<sup>111</sup>, basierend auf Resultaten einer nicht systematischen Übersicht<sup>132</sup>, berücksichtigt. Solche Publikationen sind einer niedrigeren Evidenzebene zuzuordnen und sollten noch vorsichtiger als die oben genannten Informationsquellen interpretiert werden, da die diesen Publikationen zugrunde liegenden Informationsquellen je nach Autorenpräferenzen (auch unbewusst) selektiert sein können. Bei der gegebenen Fragestellung sind Angaben aus Quellen niedrigerer Evidenzebenen zumindest als wichtige Hinweise für eine mögliche Wirksamkeit im Vergleich zu komplett fehlender Information vorzuziehen.

#### 6.1.1.4 Endoprothesenregister

RCT werden quasi als Goldstandard zur Beantwortung der Frage nach der medizinischen Wirksamkeit einer Technologie genannt. Von Gegnern der RCT werden hingegen selektierte Settings (erfahrene Ärzte in spezialisierten Kliniken, strenge Protokolle für die Nachuntersuchung), relativ kleine Probandenanzahlen (insbesondere relevant für die Studie zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik), eine lange Zeit bis zur Publikation der Ergebnisse (oft sind die gestellten Fragestellungen nicht mehr relevant) und erhebliche Kosten dieser Studien bemängelt. Theoretisch können alle diese Probleme von RCT umgangen werden, da das einzige nicht veränderbare Merkmal dieser Studien die zufällige Zuordnung der Patienten in die Studiengruppen ist (Randomisierung). RCT werden sich allerdings nie auf alle durchgeführten Arthroplastien in einer Region stützen können, was bei den Registern der Fall sein sollte. Außerdem werden die Angaben in vielen nationalen Gelenkendothesenregistern auf ihre Validität überprüft<sup>77</sup>.

Das kaum vollständig lösbare methodische Problem bei den Registern ist der Unterschied bei den Ausgangscharakteristika in den zu vergleichenden Patientengruppen. Zwar werden verschiedene Verfahren zur Adjustierung eingesetzt, trotzdem können diese Verfahren nur bekannte Confounder berücksichtigen und verwenden oft unüberprüfte Annahmen für die Beziehung zwischen Merkmalsausprägungen (meistens Linearität). So wird im finnischen Arthroplastieregister die Auswertung der Daten für mehrere Parameter gemacht, ein Einfluss weiterer bei der Auswertung nicht berücksichtigter möglicher Störfaktoren (z. B. Operationsdatum, Typ des Operationsraums) ist allerdings trotzdem möglich.

Ein weiterer praktisch kaum zu bewältigender Nachteil der Auswertungen aus Registerdaten (wie bei allen anderen nicht randomisierten Studien) ist der Vergleich von tatsächlich eingesetzten und nicht von zugewiesenen Technologien. Falls z. B. ein Implantat aufgrund eines Designmangels im Laufe der Operation nicht eingesetzt werden kann und stattdessen ein anderes Implantat verwendet wird, wird dieser Ersatz im Register nicht widerspiegelt. Bei einer Intention-to-treat-Auswertung im Rahmen einer randomisierten Studie wird dieser für die Betrachtung von verschiedenen Strategien in vielen Fällen sehr relevante Aspekt hingegen erfasst und bewertet<sup>77</sup>.

Außerdem wird in den Endoprothesenregistern der Endpunkt „Reoperationsrate wegen Infektion“ und nicht die Infektionsrate selbst betrachtet. Ergebnisse für diesen Endpunkt entsprechen nicht unbedingt der Infektionsrate. Einige Gründe hierfür sind: eine Infektion wird nicht grundsätzlich mikrobiologisch bzw. klinisch bestätigt, die Kodierung der Komplikation kann inkorrekt erfolgen, Infektionen ohne Reoperation werden nicht berücksichtigt.

Gelenkendothesenregister sind zusammenfassend ein wichtiges Zusatzinstrument zur Qualitätssicherung der Technologienanwendung. Die Datenauswertungen aus den Registern sollen allerdings sehr vorsichtig interpretiert werden. Diese Auswertungen können jedoch Problembereiche für weiterführende Untersuchungen identifizieren.

### 6.1.1.5 Informationssynthese

Die Informationssynthese aus den Informationsquellen erfolgt im vorliegenden Bericht qualitativ, mit Berücksichtigung der Effektschätzer aus den vorliegenden Metaanalysen. Die interne Validität und die Präzision dieser Informationssynthese hängen in erster Linie von der Validität und der Präzision der einzelnen Informationsquellen ab. Diese Aspekte werden bereits in den vorherigen Abschnitten ausführlich diskutiert. Die Durchführung einer eigenen Metaanalyse aus den Ergebnissen der Primärstudien wäre unangemessen. Wie jede qualitative Informationssynthese weist dieses Vorgehen bestimmte Risiken einer Fehlinterpretation auf.

## 6.1.2 Interpretation der Ergebnisse

### 6.1.2.1 Hygienemaßnahmen

Es werden zahlreiche Hygienemaßnahmen als Interventionen zur Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet bei der Kniegelenkendoprothetik von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim RKI empfohlen<sup>111</sup>, die in vier Kategorien eingeteilt werden. Ausschließlich die Kategorie-IA- („Nachdrückliche“)-Empfehlungen basiert auf „gut konzipierten experimentellen oder epidemiologischen“ Studien, wobei die untersuchte Indikation, der betrachtete Endpunkt sowie ein genauer Studientyp und ein entsprechender Evidenzgrad der zugrunde liegenden Studien für die jeweilige Empfehlung nicht genannt werden.

Für die Erarbeitung der genannten RKI-Empfehlungen<sup>111</sup> wird vor allem auf eine vorhandene Leitlinie „Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999“ von Mangram et al.<sup>132</sup> zurückgegriffen. Die Empfehlungen in dieser Arbeit sind nicht indikationsspezifisch. Sie werden meistens auf Basis von Ergebnissen aus Studien zu ganz unterschiedlichen Indikationen ggf. aus nicht randomisierten Studien bzw. aus Daten für klinisch nicht relevante Endpunkte (z. B. bakterielle Kontamination) zusammengefasst und stellen somit eine niedrige Evidenzebene für die meisten Empfehlungen zu Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik dar.

Die einzige identifizierte systematische Übersicht<sup>161</sup> bewertet auf RCT-Basis die Wirksamkeit von geschlossenen Wundsaugdrainagen bei orthopädischer Chirurgie (im Allgemeinen) hinsichtlich des Risikos für Wundinfektionen, kann aber die Wirksamkeit für geschlossene Drainagen nicht nachweisen. Laut Angaben zum 95 % Konfidenzintervall in der Metaanalyse kann das relative Risiko für Wundinfektionen zwischen 0,24 und 2,6 liegen und sich damit als klinisch relevant erweisen. Die Gesamtanzahl der Wundinfektionen in den berücksichtigten Studien ist klein und die Nachbeobachtungszeit ist in den meisten Studien kurz. Größere Studien mit längerer Nachbeobachtungszeit sind für den Wirksamkeitsnachweis notwendig.

Zusammenfassend wird ein Beleg für die Wirksamkeit der Anwendung von verschiedenen Hygienemaßnahmen auf hoher Evidenzebene (Daten aus systematischen Übersichten von RCT) durch die vorliegende Arbeit nicht gefunden.

Einige einzelne RCT zu verschiedenen Hygienemaßnahmen wie Vergleich von unterschiedlichen Operationsbekleidungen<sup>5, 58, 179</sup>, Handschuhen<sup>77, 149</sup>, Wundverbänden<sup>3, 169</sup>, Raumluftventilationstypen<sup>5, 118</sup>, Hautvorbereitungsverfahren<sup>22, 88</sup> bei orthopädischer Chirurgie werden durch die Recherche identifiziert. Eine Studie<sup>169</sup> zeigt eine signifikant höhere Komplikationsrate bei Aquacel- und Tegaderm-Wundverbänden im Vergleich zum Cultiplast-Wundverband, eine andere<sup>118</sup> eine signifikant niedrigere Rate an Sepsis bei einem Ultrareinluftsystem im Vergleich zu konventioneller Ventilation. Andere Studien präsentieren entweder keine signifikanten Ergebnisse oder signifikante Ergebnisse für klinisch nicht relevante Endpunkte (bakterielle Kontamination etc.).

Systematisch können allerdings alle primären RCT zu zahlreichen Hygieneinterventionen im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht ausgewertet werden, da wegen des großen Umfangs des Themas die Literaturrecherche in den meisten Literaturdatenbanken für die Publikationen ab 2000 ausgelegt ist. Alle publizierten Studien zu Hygienemaßnahmen sind somit bei der durchgeführten Literaturrecherche nicht „abgedeckt“. Eine systematische Bewertung einzelner Hygienemaßnahmen kann in Rahmen weiterer konkretisierter Aufträge erfolgen. Eine Fokussierung ausschließlich auf Knieendoprothetik wäre in diesem Fall kaum sinnvoll, da die meisten Studien, trotz möglicher (klinisch eher wenig relevanter)

Unterschiede bei der Knie- und Hüftendoprothetik, Hygienemaßnahmen für diese beiden Gelenkersatzoperationen zusammen betrachten.

Auch keine der vorliegenden Auswertungen aus den Registern liefert starke Hinweise für die Wirksamkeit einzelner Hygienemaßnahmen in der Knieendoprothetik. Die publizierten Auswertungen aus dem KISS-Register legen einen Verdacht für eine höhere Rate an allen und schweren Wundinfektionen in den Abteilungen mit vertikaler Parallel-Luftstromventilation im Vergleich zu Abteilungen mit turbulenter Ventilation nahe. Zwar liegen entsprechende Odds Ratios nach Adjustierung für mehrere Risikofaktoren schon im nicht signifikanten Bereich, dieser Aspekt sollte allerdings in weiteren Studien ausführlicher bewertet werden. Als mögliche Erklärung des beobachteten Effekts können eine Wundkühlung durch den direkten Luftfluss von der Decke oder ein direktes Herabfallen von kontaminierten Partikeln und Tröpfchen von den Operateuren vermutet werden<sup>21</sup>.

Trotz des Vorhandenseins von RCT zu einzelnen Hygienemaßnahmen ist davon auszugehen, dass die meisten dieser Interventionen auf Basis von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien ggf. aus Studien zu unterschiedlichen klinischen Indikationen (meistens keine Knieendoprothetik) bzw. aus Daten für klinisch nicht relevante Endpunkte (z. B. bakterielle Kontamination) sowie aus Konsensusbeschlüssen der Experten des RKI<sup>111</sup> empfohlen werden. Die Evidenz für die meisten dieser unspezifischen Interventionen kann zwar aus anderen Indikationen auf Knieersatzoperationen übertragen werden, die Evidenzebene und damit Zuverlässigkeit für die Anwendung in der Knieendoprothetik ist aber ziemlich niedrig. Es besteht somit ein großes Defizit an überzeugenden Studien, die auch die aktuellen krankenhaushygienischen Gegebenheiten und die verwendeten Operationstechniken berücksichtigen<sup>212</sup>.

Da keine Evidenz auf hoher Evidenzebene im Rahmen des vorliegenden Berichts entsteht, können keine Vorschläge zur Änderung der genannten Empfehlungen des RKI gemacht werden. Von den genannten Empfehlungen werden in der Literatur insbesondere die Bedeutung der Sanierung von bestehenden Infektionen, die Vorbereitung des Operationsfeldes, die Qualifikation und Disziplin des Operationsteams sowie die unbedingte Anwendung hochreiner Operationsräume auf die postoperative Infektionsrate nach Gelenkersatz betont<sup>84, 212</sup>.

### 6.1.2.2 Antibiotikaprophylaxe

Die Daten sowohl aus dem finnischen Endoprothesenregister<sup>94</sup> als auch aus der Datenbank in Baden-Württemberg<sup>42</sup> zeigen, dass bereits in den Jahren von 1997 bis 2004 bzw. von 2000 bis 2002 die systematische intravenöse Prophylaxe mit Antibiotika in über 98 % der Kniegelenkersatzoperationen durchgeführt wird. Nach Angaben der BQS beträgt die perioperative Antibiotikaprophylaxe in Deutschland 2008 sowohl bei Erstimplantationen von Knie-Totalendoprothesen als auch bei Wechseloperationen der Knieendoprothesen 99,4 %.

Direkte Evidenz für diesen quasi routinemäßigen Einsatz der intravenösen Antibiotika in der Knieendoprothetik aus randomisierten Studien sowie entsprechende Hinweise aus den genannten Endoprothesenregistern bzw. Datenbanken fehlt allerdings. RCT zum Vergleich intravenöser Antibiotika vs. keine Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik werden durch die vorliegende Recherche nicht identifiziert. Ergebnisse zum Einsatz der intravenösen Antibiotika vs. keine intravenösen Antibiotika aus dem finnischen Endoprothesenregister<sup>94</sup> sind nicht signifikant. Behandlungsoptionen ausschließlich intravenöse Antibiotika vs. keine Antibiotikaprophylaxe werden in den identifizierten Registern und Datenbanken nicht untereinander verglichen.

Auf Basis von randomisierten Studien liegt nur Evidenz aus der systematischen Übersicht von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> für die Wirksamkeit der intravenösen Prophylaxe mit Antibiotika in der Hüftendoprothetik vor. Die ermittelte Evidenz wird bei den Empfehlungen auf alle Arthroplastien einschließlich Knieendoprothetik übertragen<sup>93, 188</sup>. Es stellt sich die Frage, ob diese Evidenz valide ist (d. h. nicht beeinflusst durch mögliche Verzerrungen) und ob sie auf die Kniegelenkersatzoperationen übertragbar ist.

Die Bewertung der Wirksamkeit von Infektionsschutzmaßnahmen für die Hüftendoprothetik ist nicht das Thema des vorliegenden Berichts und systematisch hier nicht möglich, da die Literaturrecherche nicht für die Durchsuchung aller relevanten Datenquellen zu diesem Thema konzipiert ist. Werden im Supplement zur systematischen Übersicht von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> die präsentierten Auswertungen

bezüglich Hüftendoprothetik betrachtet<sup>7</sup>, wird ein Trend für eine hohe Risikoreduktion der Wundinfektionen in vier von fünf einbezogenen RCT augenscheinlich. Dabei finden sich signifikante Ergebnisse in zwei dieser Studien (die fünfte Studie ist sehr klein und registriert keine Wundinfektionen in den beiden Studiengruppen). Die Studienergebnisse sind statistisch nicht heterogen zwischen den Studien, der Gesamteffektschätzer für das relative Risiko in der Metaanalyse liegt bei 0,19 (95 %iges Konfidenzintervall von 0,11 bis 0,32), was für einen starken Effekt spricht. Die einbezogenen RCT weisen allerdings laut entsprechender Tabelle im Supplement Mängel hinsichtlich ihrer methodischen Qualität im Hinblick auf den Prozess der Randomisierung, die Geheimhaltung der Patientenanzahl, die Verblindung, die Vergleichbarkeit der Basischarakteristika, die Vollständigkeit der Nachbeobachtung und die Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips auf. Eine Einschätzung des Potenzials für Bias wird in der Publikation trotz Bewertung methodischer Studienqualität nicht durchgeführt, in der Metaanalyse werden aber die Daten aus den Publikationen für die Protokollverletzer (falls angegeben) zur Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips mit berücksichtigt. In einer Gesamtbetrachtung kann von einer Validität der Evidenz aus der systematischen Übersicht von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> für den Wirksamkeitsnachweis der intravenösen Prophylaxe mit Antibiotika nur mit gewisser Unsicherheit ausgegangen werden. Obwohl einige patientenbezogene Faktoren und Besonderheiten der Operationen am Knie theoretisch die Wirksamkeit der intravenösen Prophylaxe mit Antibiotika beeinflussen können, kann grundsätzlich von einer Übertragbarkeit der Evidenz für den Wirksamkeitsnachweis in der Hüftendoprothetik auf die Knieendoprothetik ausgegangen werden.

Randomisierte Studien zum Vergleich von Antibiotikaprophylaxe ausschließlich im Zement vs. keine Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik werden nicht identifiziert. Im finnischen Endoprothesenregister<sup>94</sup> und in der Datenbank für Baden-Württemberg<sup>42</sup> werden diese Behandlungsoptionen nicht verglichen. In diesem Fall kann die relevante Information indirekt aus dem Vergleich systemischer Antibiotikaprophylaxe vs. Antibiotikaprophylaxe im Zement erbracht werden. Die Metaanalyse aus drei RCT in der systematischen Übersicht von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> zu diesem Vergleich zeigt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Interventionen, obwohl in einer Studie der Trend zugunsten systemischer Antibiotikaprophylaxe mit einem relativen Risiko von 0,51 ziemlich hoch ist. Laut Angaben zum 95 % Konfidenzintervall in der Metaanalyse kann das relative Risiko der Infektionsrate beim Vergleich systemischer Antibiotikaprophylaxe vs. Antibiotikaprophylaxe im Zement ca. zwischen 0,6 und 1,3 liegen und sich damit als klinisch relevant erweisen. Bemerkenswert ist die ziemlich hohe Wundinfektionsrate von 9,5 % bzw. 10,1 % in den gepoolten Auswertungen bei den beiden verglichenen Alternativen. Abschließend können keine relevanten Schlussfolgerungen aus dem Vergleich systemischer Antibiotikaprophylaxe vs. Antibiotikaprophylaxe im Zement für den Vergleich von Antibiotikaprophylaxe im Zement vs. keine Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik abgeleitet werden.

Metaanalysen in der systematischen Übersicht von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> zum Vergleich verschiedener Antibiotika untereinander können keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit untersuchter Medikamente bei intravenöser Applikation nachweisen. Die gute Wirksamkeit der Cephalosporine aus der Gruppe der Beta-Lactam-Antibiotika in Bezug auf das relevante Erregerspektrum (Staphylokokken, Streptokokken, *Escherichia coli* etc.) und die gute Durchdringung in Haut und Knochen rechtfertigt den Einsatz dieser Medikamente als Antibiotikum der ersten Wahl<sup>84, 212</sup>. Lincosamide wie Clindamycin werden in der Praxis Beta-Lactam-Allergien vorbehalten und Glykopeptide wie Vancomycin oder Teicoplanin hohen MRSA-Risiken. Die Indikationsstellung für den Einsatz der Glykopeptide ist wegen der Gefahr einer Resistenzentwicklung und Selektion hochresistenter grampositiver Erreger sehr streng und wird überwiegend auf Eingriffe mit hohem Risiko für MRSA begrenzt. Die prophylaktische Gabe des Antibiotikums in der Knieendoprothetik erfolgt ca. zehn bis 30 Minuten vor Anlegen der Blutsperrung, um eine optimale Konzentration der Antibiotika im Operationsgebiet zu erreichen. Die genaue Dauer der perioperativen Antibiotikaprophylaxe bleibt umstritten<sup>84, 212</sup>.

Ein kombinierter Einsatz der Antibiotika intravenös und im Zement erfolgt nach Angaben aus dem finnischen Endoprothesenregister<sup>94</sup> in ca. 82 % der Fälle bei primärem Kniegelenkersatz und in ca. 88 % bei einer Revisionsoperation. Zum Zusatzeffekt von Antibiotika im Zement bei intravenöser Antibiotikagabe sind drei RCT publiziert. Alle drei zeigen eine statistisch signifikante Reduktion der Rate an tiefen Infektionen beim Einsatz des Antibiotikums im Zement. Einbezogen sind in zwei RCT Patienten nach primärem kompletten Kniegelenkersatz, dabei in einer Studie Patienten mit Diabetes

mellitus<sup>38</sup> und in der zweiten ohne Diabetes mellitus<sup>36</sup>, in dem dritten RCT Patienten nach Revision des kompletten Kniegelenkersatzes<sup>37</sup>. In den ersten zwei Studien<sup>36, 38</sup> wird Cefuroxim-impregnierter Zement und in der dritten<sup>37</sup> Vancomycin-impregnierter Zement verwendet. Diese Studien weisen allerdings Mängel hinsichtlich ihrer methodischen Qualität in Bezug auf den Prozess der Randomisierung, Geheimhaltung der Patientenzuordnung, Verblindung, Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips auf. Außerdem werden alle am gleichen klinischen Zentrum sowie in Operationsräumen ohne spezielle Reinlufttraumausrüstung durchgeführt (möglicherweise sind deswegen die Raten an tiefen Infektionen in den Kontrollgruppen dieser Studien mit ausschließlich intravenöser Antibiotikaprophylaxe ziemlich hoch, 13,5 % bzw. 3,1 % bei Patienten mit bzw. ohne Diabetes mellitus nach primärem Kniegelenkersatz und 6,7 % nach Revisionen des kompletten Kniegelenkersatzes). Diese Studien weisen somit sowohl ein hohes Verzerrungspotenzial als auch eine nur geringe Relevanz für die klinische Situation in Deutschland auf. In der Metaanalyse von AlBuhairan et al.<sup>6</sup> werden die Daten aus den Publikationen für die Protokollverletzer mitberücksichtigt. Damit wird das Verzerrungspotenzial der Studie deutlich gesenkt. Es ergibt sich dabei ein starker Effekt mit einem Effektschätzer von 0,21 (95 %iges Konfidenzintervall von 0,06 bis 0,74).

Die Datenauswertung aus dem finnischen Endoprothesenregister<sup>94</sup> liefert starke Hinweise für die Wirksamkeit des zusätzlichen Einsatzes eines Antibiotikums im Zement im Vergleich zur intravenösen Antibiotikaprophylaxe in der Knieendoprothetik, da die alleinige intravenöse Prophylaxe eine signifikant höhere Reoperationsrate wegen Infektionen im Vergleich zu kombinierter Antibiotikaprophylaxe bei den Datenauswertungen zeigt (95 %ige Konfidenzintervalle für adjustierte Hazard Ratio von 1,08 bis 1,88 nach primärem Gelenkersatz und von 1,14 bis 3,88 nach einer Revisionsoperation). Es kann aus diesen Daten eher von der Wirksamkeit des zusätzlichen Einsatzes eines Antibiotikums im Zement ausgegangen werden. Eine abschließende Aussage ist aus folgenden Gründen nicht möglich. Die Auswertung der Registerdaten wird zwar für Alter, Geschlecht, Diagnose, Schweregrad der Gelenkschädigung und Typ der implantierten Prothese adjustiert, der Einfluss weiterer möglicher und bei der Auswertung nicht berücksichtigter Störfaktoren (z. B. Operationsdatum, Typ des Operationsraums) ist aber möglich. Die Daten des finnischen Endoprothesenregisters sind laut den Validierungsergebnissen nicht vollständig, sodass möglicherweise selektiv die Daten für Patienten mit Komplikationen (wie Infektion) im Register fehlen können<sup>77</sup>. Außerdem spiegeln die Ergebnisse für den im Endoprothesenregister betrachteten Endpunkt „Reoperationsrate wegen Infektion“ nicht unbedingt die Wirksamkeit hinsichtlich der Rate an tiefen Infektionen wider (z. B. fehlende mikrobiologische Bestätigung einer Infektion, nicht Berücksichtigung von Infektionen ohne Reoperation).

Die Auswertungen des norwegischen Arthroplastieregisters für Hüftendoprothetik<sup>63</sup> liefern ähnliche Resultate und sind grundsätzlich auf die Knieendoprothetik übertragbar. Diese Ergebnisse sind in Bezug auf mögliche Störfaktoren, unkomplette Daten und den Endpunkt ebenfalls unsicher. Die aus dem norwegischen Arthroplastieregister für Hüftendoprothetik<sup>63</sup> und aus zwei RCT für Knieendoprothetik<sup>36, 38</sup> ermittelte Evidenz wird als Begründung für die Empfehlung des zusätzlichen Einsatzes eines Antibiotikums im Zement bei intravenöser Prophylaxe bei allen Arthroplastien genommen<sup>188</sup>. Obwohl eine direkte Evidenz für den Einsatz eines Antibiotikums im Zement bei intravenöser Prophylaxe in Operationsräumen mit spezieller Reinlufttraumausrüstung auf höherer Evidenzebene fehlt, ist dieser Einsatz wegen der externen Validität von Daten aus RCT für Operationsräume ohne spezielle Reinlufttraumausrüstung und Konsistenz mit den Daten aus den Endoprothesenregistern bis zum Vorliegen entsprechender RCT grundsätzlich zu empfehlen.

Der Nachweis für die Wirksamkeit der Mupirocin-Nasen-Salbe in der Prävention der postoperativen Wundinfektionen fehlt ebenfalls. Der einzelne RCT zu diesem Thema<sup>101</sup> zeigt insgesamt seltene Ereignisraten in den Gruppen mit und ohne Einsatz der Mupirocin-Salbe sowie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Somit kann nach aktueller Datenlage eine routinemäßige Prophylaxe mit Mupirocin-Salbe nicht empfohlen werden. Diese Aussage gilt auch bei der Betrachtung aller chirurgischen Eingriffe insgesamt. Unabhängig von der Studienlage wird die präoperative Beseitigung von Bakterienbesiedlungen bei MRSA-positiven Patienten aufgrund „rationaler Überlegungen“ (Expertenmeinung) empfohlen<sup>208</sup>.

Zusammenfassend besteht kein direkter Wirksamkeitsnachweis auf hoher Evidenzebene für die intravenöse Prophylaxe mit Antibiotika in der Knieendoprothetik. Es gibt allerdings offensichtlich einen Nachweis für die Wirksamkeit intravenöser Prophylaxe mit Antibiotika in der Hüftendoprothetik, der

grundsätzlich auf Knieendoprothetik übertragbar ist. Es liegt bislang keine Evidenz für Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener Antibiotika sowie für die Wirksamkeit der Mupirocin-Salbe vor. Es existieren starke Hinweise für die Effektivität des Einsatzes eines Antibiotikums im Zement zusätzlich zu einer intravenösen Prophylaxe. Nachweise für diese Wirksamkeit sind nur für den Einsatz in Operationsräumen ohne spezielle Reinluftausrüstung publiziert. Die Wirksamkeit eines Antibiotikums im Zement zusätzlich zu einer intravenösen Prophylaxe in Operationsräumen mit spezieller Reinluftausrüstung (wie Ultraviolettlicht, Parallel-Luftstromventilation sowie Isolationraumsanzügen) ist unklar und soll ggf. in den weiteren RCT überprüft werden.

## 6.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

Bei der systematischen Literaturrecherche des vorliegenden Berichts wird keine Publikation mit gesundheitsökonomischer Bewertung aus RCT, systematischen Übersichten von RCT, Endoprothesenregistern oder Datenbanken zu Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik identifiziert. Deswegen können keine Aussagen zur Kosten-Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik abgeleitet werden.

Eine Infektion nach einer Knieendoprothetik ist nicht nur ein Problem für den Patienten und für die behandelnden Ärzte, sie hat auch eine erhebliche Bedeutung sowohl für die Volkswirtschaft insgesamt als auch für die Kostenträger<sup>70</sup>. Nach Schätzungen von Barrack<sup>13</sup> ist der Ressourcenverbrauch der Chirurgen und der Kliniken für die Behandlung eines infizierten Kniegelenkimplantats drei- bis viermal höher als für die Behandlung eines primären Kniegelenkersatzes und circa zweimal höher als bei aseptischer Revision. Die Zusatzkosten werden in den USA (Angaben für 1995<sup>189</sup> bzw. 1996<sup>13</sup>) dem Krankenhaus kaum erstattet, was für das Klinikum substantielle Verluste bedeutet. Auch in Deutschland werden 2008 bei insgesamt über zwei Tausend Revisionsoperationen durch Infektionen hohe volkswirtschaftliche Kosten verursacht. Dabei ist anzumerken, dass 90 % der Gesamtkosten einer totalen endoprothetischen Gelenkversorgung durch den begleitenden Krankenhausaufenthalt entstehen<sup>84</sup>. Die Vergütung von Prothesenwechsel bei infizierten Kniegelenken beträgt entsprechend der Diagnosis Related Groups (DRG)-Rate von 2004 insgesamt 8.100 Euro und ist gleich der aseptischen Revisionsoperation. Deswegen werden Revisionsoperationen bei infizierten Gelenken von den Kliniken als nicht kostendeckend eingeschätzt<sup>84</sup>.

## 6.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der systematischen Literaturrecherche wird keine Publikation zur ethischen, sozialen und juristischen Bewertung über Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik identifiziert. Deswegen können keine spezifischen Aussagen zu diesen Aspekten der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik gemacht werden.

Aus ethischer Sicht ist beim Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen wie auch bei anderen Interventionen wichtig, die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten nur so wenig wie möglich einzuschränken. Ausbleibender (im Fall existierender Wirksamkeit) ggf. überflüssiger (im Fall fehlender Wirksamkeit) Einsatz von einzelnen Infektionsschutzmaßnahmen ist ethisch schlecht vertretbar, deswegen sollen ungeklärte Fragen vor allem in methodisch guten Studien untersucht werden. Hierbei besteht das Dilemma, dass die Durchführung von RCT zu bereits seit langer Zeit verwendeten Hygienemaßnahmen ethisch ebenfalls problematisch ist. Außerdem müssten solche Studien ziemlich groß sein, um zu erwartende kleine Effekte identifizieren zu können.

Soziale Probleme bei der Anwendung von verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen sollten in Deutschland nicht existieren. Der Zugang zu den verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen scheint in den letzten Jahren unproblematisch zu sein, abgesehen davon, dass für einen großen Teil der Interventionen bislang keine Daten zur Wirksamkeit aus randomisierten Studien vorliegen.

Eine informierte Einwilligung der Patienten und die Dokumentation sind sehr wichtige Aspekte bei der Anwendung von verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen.

## **7 Beantwortung der Fragestellung**

### **7.1 Medizinische Bewertung**

- Wie ist die Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik?

Ein Wirksamkeitsnachweis für die Anwendung von verschiedenen Hygienemaßnahmen auf hoher Evidenzebene wird durch die vorliegende Arbeit nicht gefunden. Die meisten der unspezifischen Interventionen werden auf Basis von Ergebnissen aus nicht randomisierten Studien ggf. aus Studien zu unterschiedlichen klinischen Indikationen bzw. zu klinisch nicht relevanten Endpunkten sowie aufgrund von Expertenbeschlüssen empfohlen.

Der Wirksamkeitsnachweis für die intravenöse Prophylaxe mit Antibiotika in der Knieendoprothetik auf hoher Evidenzebene fehlt ebenfalls. Bei den Empfehlungen wird die Evidenz aus RCT zur intravenösen Antibiotikaprofylaxe in der Hüftendoprothetik auf alle Arthroplastien einschließlich Kniegelenkersatz übertragen. Es liegt außerdem keine Evidenz für Unterschiede der Wirksamkeit verschiedener Antibiotika sowie für die Wirksamkeit der Mupirocin-Salbe vor. Es gibt starke Hinweise für die Wirksamkeit des Einsatzes eines Antibiotikums im Zement zusätzlich zu einer intravenösen Prophylaxe, ein Wirksamkeitsnachweis kann jedoch nur für Operationsräume ohne spezielle Reinluft-raumausrüstung angenommen werden.

### **7.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

- Wie ist die Kosten-Wirksamkeit der Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik?

Die Kosten-Wirksamkeit der verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik kann aufgrund des Fehlens entsprechender Publikationen nicht beurteilt werden.

### **7.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung**

- Welche ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind bei Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik zu erwarten?

Es liegen aktuell keine Hinweise vor, dass der Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik mit ethischen, sozialen oder juristischen Konsequenzen verbunden ist.



## 8 Schlussfolgerungen

Da im Rahmen des vorliegenden Berichts keine Evidenz zur Wirksamkeit von Hygienemaßnahmen und von intravenöser Antibiotikaprophylaxe auf hoher Evidenzebene entsteht, können keine Vorschläge zur Änderung der Empfehlungen des RKI gemacht werden. Aus den vorliegenden Daten lassen sich keine Empfehlungen zur Auswahl bestimmter Antibiotika sowie zur Anwendung der Mupirocin-Salbe ableiten. In den Operationsräumen ohne spezielle Reinlufräumausrüstung (für Deutschland kaum relevant) soll Antibiotikum im Zement zusätzlich zur intravenösen Prophylaxe eingesetzt werden. In den Operationsräumen mit spezieller Reinlufräumausrüstung ist der Einsatz eines Antibiotikums im Zement bis zum Vorliegen besser belastbarer Daten ebenfalls grundsätzlich zu empfehlen. Es besteht ein großes Defizit an hochwertigen Studien zu verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen in der Knieendoprothetik.

Aus den vorliegenden Daten können keine Schlussfolgerungen zur Kosten-Wirksamkeit der verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen (sowohl für Hygienemaßnahmen als auch für Antibiotikaprophylaxe) in der Knieendoprothetik abgeleitet werden. Zur Klärung dieser Frage sollen entsprechende gesundheitsökonomische Studien durchgeführt werden.

Es gibt keine Hinweise, dass beim Einsatz von Infektionsschutzmaßnahmen ethische, soziale bzw. juristische Konsequenzen zu befürchten sind. Die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten sollen so wenig wie möglich eingeschränkt werden. Der Zugang zu Infektionsschutzmaßnahmen soll für verschiedene soziale Schichten gleich garantiert werden. Die informierte Einwilligung der Patienten zum Einsatz von verschiedenen Infektionsschutzmaßnahmen soll dokumentiert werden.



## 9 Literaturverzeichnis

1. Abdel-Salam A, Eyres KS. Effects of tourniquet during total knee arthroplasty. A prospective randomised study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1995; 77(2): 250.
2. Abuzakuk T, Senthil Kumar V, Shenava Y, Bulstrode C, Skinner JA, Cannon SR, Briggs TW. Autotransfusion drains in total knee replacement. Are they alternatives to homologous transfusion? *International Orthopaedics* 2007; 31(2): 235.
3. Abuzakuk TM, Coward P, Shenava Y, Kumar VS, Skinner JA. The management of wounds following primary lower limb arthroplasty: a prospective, randomised study comparing hydrofibre and central pad dressings. *International wound journal* 2006; 3(2): 133.
4. Aebi B, Gerber C, Ganz R. [Prevention of infection in elective orthopedic interventions with special reference to alloplastic joint replacement] Infektprophylaxe bei orthopädischen Wahl- eingriffen mit besonderer Berücksichtigung des alloplastischen Gelenkersatzes. *Helvetica chirurgica acta* 1989; 56(3): 387.
5. Ahl T, Dalén N, Jörbeck H, Hoborn J. Air contamination during hip and knee arthroplasties. Horizontal laminar flow randomized vs. conventional ventilation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66(1): 17.
6. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2008; 90(7): 915-919.
7. AlBuhairan B, Hind D, Hutchinson A. Antibiotic prophylaxis for wound infections in total joint arthroplasty: a systematic review. Supplementary material. [www.jbjs.org.uk](http://www.jbjs.org.uk) (08.12.2009).
8. Amin A, Watson A, Mangwani J, Nawabi D, Ahluwalia R, Loeffler M. A prospective randomised controlled trial of autologous retransfusion in total knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2008; 90(4): 451.
9. Arbeitskreis „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der AWMF. Maßnahmen beim Auftreten multi-resistenter Erreger (MRE). (03.11.2009).
10. Arbeitskreis „Krankenhaus- & Praxishygiene“ der AWMF. Perioperative Antibiotikaprophylaxe. (03.11.2009).
11. Australian Safety & Efficacy Register of New Interventional Procedures. Unicompartamental knee arthroplasty for unicompartamental osteoarthritis: a systematic review. Report no 44 (Brief record). Stepney: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical (ASERNIP-S) 2005; 93.
12. Babkin Y, Raveh D, Lifschitz M, Itzchaki M, Wiener-Well Y, Kopuit P, Jerassy Z, Yinnon AM. Incidence and risk factors for surgical infection after total knee replacement. *Scandinavian journal of infectious diseases* 2007; 39(10): 890.
13. Barrack RL. Economics of the infected total knee replacement (Brief record). *Orthopedics* 1996; 19(9): 780.
14. Barwell J, Anderson G, Hassan A, Rawlings I, Barwell NJ. The effects of early tourniquet release during total knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1997; 79(2): 265.
15. Bauwens K, Matthes G, Wich M, Gebhard F, Hanson B, Ekkernkamp A, Stengel D. Navigated total knee replacement: A meta-analysis. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2007; 89(2): 261.
16. Beaupre LA, Lier D, Davies DM, Johnston DB. The effect of a preoperative exercise and education program on functional recovery, health related quality of life, and health service utilization following primary total knee arthroplasty (Structured abstract). *Journal of Rheumatology* 2004; 31(6): 1166.
17. Block JE, Stubbs HA. Reducing the risk of deep wound infection in primary joint arthroplasty with antibiotic bone cement. *Orthopedics* 2005; 28(N11): 1334.

18. Blom AW, Lankaster B, Bowker KE, Bannis GC. To disinfect or not to disinfect the foot in total joint arthroplasty of the lower limb. *The Journal of hospital infection* 2001; 49(4): 304.
19. Bourne RB. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard – in the affirmative. *The Journal of arthroplasty* 2004; 19(4 Suppl. 1): 69.
20. BQS, Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung gGmbH. BQS-Bundesauswertung 2008. [www.bqs-online.com](http://www.bqs-online.com) (02.11.2009).
21. Brandt C, Hott U, Sohr D, Daschner F, Gastmeier P, Rüden H. Operating room ventilation with laminar airflow shows no protective effect on the surgical site infection rate in orthopedic and abdominal surgery. *Annals of Surgery* 2008; 248(5): 695.
22. Breakwell LM, Getty CJ, Dobson P. The efficacy of autologous blood transfusion in bilateral total knee arthroplasty. *The Knee* 2000; 7(3): 145.
23. Brown AR, Taylor GJ, Gregg PJ. Air contamination during skin preparation and draping in joint replacement surgery. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1996; 78(1): 92.
24. Bryan CS, Morgan SL, Caton RJ, Lunceford EM. Cefazolin versus cefamandole for prophylaxis during total joint arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1988; (228): 117.
25. Byrne AM, Morris S, McCarthy T, Quinlan W, O'Byrne JM, Byrne AM, Morris S, McCarthy T, Quinlan W, O'Byrne JM. Outcome following deep wound contamination in cemented arthroplasty. *International Orthopaedics* 2007; 31(1): 27.
26. Campbell A, McCormick M, McKinlay K, Scott NB, Campbell A, McCormick M, McKinlay K, Scott NB. Epidural vs. lumbar plexus infusions following total knee arthroplasty: Randomized controlled trial. *European journal of anaesthesiology* 2008; 25(6): 502.
27. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfusion Medicine* 2004; 14(N2): 123.
28. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; (N4).
29. Carpiello VL, Cendron M, Altman HG, Malloy TR, Booth R. Treatment of urinary complications after total joint replacement in elderly females. *Urology* 1988; 32(3): 186.
30. Centre for Reviews and Dissemination. Patient outcomes following tricompartmental total knee replacement: a meta-analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 1994; (2009 Issue 2).
31. Centre for Reviews and Dissemination. Concentration and choice in the provision of hospital services: summary report (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 1997; (2009 Issue 2).
32. Centre for Reviews and Dissemination. Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty: a meta-analysis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2004; (2009 Issue 2).
33. Chesney D, Sales J, Elton R, Brenkel IJ, Chesney D, Sales J, Elton R, Brenkel IJ. Infection After Knee Arthroplasty. A Prospective Study of 1509 Cases. *Journal of Arthroplasty* 2008; 23(3): 355.
34. Cheung KW, Chiu KH. Effect of drain pressure in total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery* 2006; 14(2): 163.
35. Chin PL, Foo LSS, Yang KY, Yeo SJ, Lo NN. Randomized Controlled Trial Comparing the Radiologic Outcomes of Conventional and Minimally Invasive Techniques for Total Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2007; 22(6): 800.
36. 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. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2002; 84-A(5): 759.

37. Chiu FY, Lin CF. Antibiotic-impregnated cement in revision total knee arthroplasty. A prospective cohort study of one hundred and eighty-three knees. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2009; 91(3): 628-633.
38. Chiu FY, Lin CF, Chen CM, Lo WH, Chaung TY. Cefuroxime-impregnated cement at primary total knee arthroplasty in diabetes mellitus. A prospective, randomised study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2001; 83(5): 691.
39. Choong PF, Dowsey MM, Stoney JD. Does Accurate Anatomical Alignment Result in Better Function and Quality of Life? Comparing Conventional and Computer-Assisted Total Knee Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2009; 24(4): 560.
40. Christodoulou AG, Ploumis AL, Terzidis IP, Chantzidis P, Metsovitis SR, Nikiforos DG. The role of timing of tourniquet release and cementing on perioperative blood loss in total knee replacement. *Knee* 2004; 11(N4): 313.
41. Clarke MT, Longstaff L, Edwards D, Rushton N. Tourniquet-induced wound hypoxia after total knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2001; 83(1): 40.
42. Claus A, Asche G, Brade J, Bosing-Schwenkglens M, Horchler H, Müller-Färber J, Schumm W, Weise K, Scharf HP. [Identifizierung von Risikofaktoren postoperativer Komplikationen in der primären Knieendoprothetik]. Risk profiling of postoperative complications in 17,644 total knee replacements. *Unfallchirurg* 2006; 109(1): 5.
43. Clements ACA, Tong ENC, Morton AP, Whitby M. Risk stratification for surgical site infections in Australia: evaluation of the US National Nosocomial Infection Surveillance risk index. *Journal of Hospital Infection* 2007; 66(2): 148.
44. Colwell CW, Jr., Berkowitz SD, Lieberman JR, Comp PC, Ginsberg JS, Paiement G, McElhattan J, Roth AW, Francis CW. Oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2005; 87(10): 2169.
45. Confalonieri N, Manzotti A, Pullen C. Is closed-suction drain necessary in unicompartmental knee replacement? A prospective randomised study. *The Knee* 2004; 11(5): 399.
46. Cranny G, Elliott R, Weatherly H, Chambers D, Hawkins N, Myers L, Sculpher M, Eastwood A. A systematic review and economic model of switching from non-glycopeptide to glycopeptide antibiotic prophylaxis for surgery. *Health Policy and Planning* 2008; 23(N1).
47. Cushner FD, Scott WN. Wound complications following total knee arthroplasty. *Orthopedics* 2002; 25(9): 905.
48. DAHTA des DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2006.
49. Dalury DF, Barrett WP, Mason JB, Goldstein WM, Murphy JA, Roche MW. Midterm survival of a contemporary modular total knee replacement: A multicentre study of 1970 knees. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2008; 90(12): 1594.
50. Datta A, Gardner A, Bell K. MRSA-free elective orthopaedic surgery. A dedicated elective orthopaedic ward free from MRSA Alexandra Hospital, Redditch, UK. *HIP International* 2005; 15(3): 171.
51. Davies DM, Johnston DW, Beaupre LA, Lier DA. Effect of adjunctive range-of-motion therapy after primary total knee arthroplasty on the use of health services after hospital discharge (Structured abstract). *Canadian Journal of Surgery* 2003; 46(1): 30.
52. Davies L, Brown TJ, Haynes S, Payne K, Elliott RA, McCollum C. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimising perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2006; 10(N44): 1.
53. De Lalla F. Antibiotic prophylaxis in orthopedic prosthetic surgery. *Journal of chemotherapy* 2001; 13 Spec No 1(1): 48.

54. De Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A, Stecca C, Dal Pizzol V, Fallani S, Periti P. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993; 37(12): 2693.
55. De Lalla F, Viola R, Pellizzer G, Lazzarini L, Tramarin A, Fabris P. Regional prophylaxis with teicoplanin in monolateral or bilateral total knee replacement: an open study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44(2): 316.
56. DeBenedictis KJ, Rowan NM, Boyer BL. A double-blind study comparing cefonicid with cefazolin as prophylaxis in patients undergoing total hip or knee replacement. *Reviews of infectious diseases* 1984; 6 (Suppl. 4): 901.
57. Debrunner AM: *Orthopädie/Orthopädische Chirurgie. Patientenorientierte Diagnostik und Therapie des Bewegungsapparates*. 4. Auflage. 2005.
58. Decking R, Markmann Y, Mattes T, Puhl W, Scharf HP. On the outcome of computer-assisted total knee replacement. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca* 2007; 74(3): 171.
59. Der Tavitian J, Ong SM, Taub NA, Taylor GJ. Body-exhaust suit versus occlusive clothing. A randomised, prospective trial using air and wound bacterial counts. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2003; 85(4): 490.
60. Diefenbeck M, Muckley T, Hofmann GO. Prophylaxis and treatment of implant-related infections by local application of antibiotics. *Injury International* 2006; 37(S2): 95.
61. Dong H, Buxton M. Early assessment of the likely cost-effectiveness of a new technology: a Markov model with probabilistic sensitivity analysis of computer-assisted total knee replacement (Structured abstract). *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2006; 22(2): 191.
62. Drinkwater CJ, Neil MJ. Optimal timing of wound drain removal following total joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 1995; 10(2): 185.
63. Engesaeter LB, Lie SA, Espehaug B, Furnes O, Vollset SE, Havelin LI. Antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty: effects of antibiotic prophylaxis systemically and in bone cement on the revision rate of 22,170 primary hip replacements followed 0-14 years in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop. Scand.* 2003; 74(6): 644-651.
64. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, Dahl OE, Mouret P, Rosencher N, Eskilson C, Nylander I, Frison L, Ögren M. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: The METHRO III study. *Thrombosis and Haemostasis* 2003; 89(2): 288.
65. Esler CN, Blakeway C, Fiddian NJ. The use of a closed-suction drain in total knee arthroplasty. A prospective, randomised study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2003; 85(2): 215.
66. Everts PAM, Devilee RJJ, Brown Mahoney C, Eeftinck-Schattenkerk M, Box HAM, Knappe JTA, Van Zundert A. Platelet gel and fibrin sealant reduce allogeneic blood transfusions in total knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2006; 50(5): 593.
67. Exner M. Divergent opinions on surface disinfection: myths or prevention? A review of the literature. [Die Auseinandersetzung zur Flächendesinfektion: Mythos oder Prävention? Ein Rückblick auf ein Lehrstück]. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2007; 2(1): 19. German Medical Science GMS Publishing House; Düsseldorf.
68. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, Hansen TB, Kroner K, Soimakallio S. Thrombo-Embolic Prophylaxis in Total Knee Replacement patients. *Thromb Haemostasis* 1993; 69(No. 6): 1055.
69. Friedman RJ, Friedrich LV, White RL, Kays MB, Brundage DM, Graham J. Antibiotic prophylaxis and tourniquet inflation in total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1990; (260): 17.
70. Friesecke C, Wodtke J. [Periprosthetic knee infection. One-stage exchange]. *Orthopade* 2006; 35(9): 937-5.

71. Fu P, Wu Y, Wu H, Li X, Qian Q, Zhu Y. Efficacy of intra-articular cocktail analgesic injection in total knee arthroplasty – a randomized controlled trial. *The Knee* 2009; 16(4): 280.
72. Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Early failures among 7,174 primary total knee replacements: a follow-up study from the Norwegian Arthroplasty Register 1994-2000. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 2002; 73(2): 117.
73. Furnes O, Espehaug B, Lie SA, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Failure mechanisms after unicompartamental and tricompartmental primary knee replacement with cement. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2007; 89(3): 519.
74. Gastmeier P, Sohr D, Brandt C, Eckmanns T, Behnke M, Rüden H, Gastmeier P, Sohr D, Brandt C, Eckmanns T, Behnke M, Rüden H. Reduction of orthopaedic wound infections in 21 hospitals. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* 2005; 125(8): 526.
75. Gehrig LM, Sadasivan KK, Marino AA, Albright JA. External suction drainage in primary total joint arthroplasties. *American journal of orthopedics (Belle Mead, N. J.)* 2005; 34(4): 164.
76. Gioe TJ, Bowman KR. A randomized comparison of all-polyethylene and metal-backed tibial components. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2000; (380): 108.
77. Gorenöi V, Schönermark MP, Hagen A: Gelenkendoprothesenregister für Deutschland. Köln, 2009.
78. Grover M, Talwalkar S, Casbard A, Boralessa H, Contreras M, Boralessa H, Brett S, Goldhill DR, Soni N, Soni N. Silent myocardial ischaemia and haemoglobin concentration: A randomized controlled trial of transfusion strategy in lower limb arthroplasty. *Vox Sanguinis* 2006; 90(2): 105.
79. Hall J, Gaine WJ, Ramamohan NA. Wound infection in hip and knee arthroplasty (multiple letters) [6]. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2000; 82(7): 1086.
80. Han CD, Lee DH, Yang IH. Intra-synovial ropivacaine and morphine for pain relief after total knee arthroplasty – A prospective, randomized, double blind study. *Yonsei Medical Journal* 2007; 48(2): 295.
81. Hester RA, Nelson CL, Harrison S. Control of contamination of the operative team in total joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 1992; 7(3): 267.
82. Hinkelmann U, Fleischhauer M: Endoprothese. Das künstliche Hüft- und Kniegelenk. Schritt für Schritt erklärt. Elsevier Urban & Fischer. 3. Auflage. 2007.
83. Hozack WJ, Carpinello V, Booth RE. The effect of early bladder catheterization on the incidence of urinary complications after total joint replacement. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1988; (231): 79.
84. Hunfeld KP, Wichelhaus TA, Schafer V, Rittmeister M. [Evidence-based antibiotic prophylaxis in aseptic orthopedic surgery]. *Orthopade* 2003; 32(12): 1070-1077.
85. Huotari K, Lyytikäinen O, Seitsalo S. Patient outcomes after simultaneous bilateral total hip and knee joint replacements. *Journal of Hospital Infection* 2007; 65(3): 219.
86. Ikejani CE, Leighton R, Petrie DP. Comparison of patellar resurfacing versus nonresurfacing in total knee arthroplasty. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 2000; 43(1): 35.
87. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, Oswald E, Salner E, Frischhut B, Schobersberger W. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 95(4): 858.
88. Iorio R, Healy WL, Patch DA, Pleby D. The role of bladder catheterization in total knee arthroplasty (Structured abstract). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2000; 380: 80.
89. Iorwerth A, Wilson C, Topley N, Pallister I. Neutrophil activity in total knee replacement: implications in preventing post-arthroplasty infection. *The Knee* 2003; 10(1): 111.
90. Iyengar KP, Nadkarni JB, Ivanovic N, Mahale A. Targeted early rehabilitation at home after total hip and knee joint replacement: does it work? (Structured abstract). *Disability and Rehabilitation* 2007; 29(6): 495.

91. Jackson BR, Umlas J, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of postoperative recovery of RBCs in preventing transfusion-associated virus transmission after joint arthroplasty (Structured abstract). *Transfusion* 2000; 40(9): 1063.
92. Jacobson C, Osmon DR, Hanssen A, Trousdale RT, Pagnano MW, Pyrek J, Berbari E, Naessens J. Prevention of wound contamination using DuraPrep solution plus Ioban 2 drapes (Structured abstract). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2005; 439: 32.
93. Jaeger M, Maier D, Kern WV, Südkamp NP. Antibiotics in trauma and orthopedic surgery – a primer of evidence-based recommendations. *Injury* 2006; 37(2, Suppl. 1): S74-S80.
94. Jämsen E, Huhtala H, Puolakka T, Moilanen T. Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2009; 91(1): 38.
95. Jämsen E, Huotari K, Huhtala H, Nevalainen J, Konttinen YT. Low rate of infected knee replacements in a nationwide series--is it an underestimate? *Acta Orthopaedica* 2009; 80(2): 205.
96. Jerosch J, Heisel J: Künstlicher Gelenkersatz. Hüfte, Knie, Schulter. Grundlagen und Behandlungskonzepte der Prothesenschule. 2001.
97. Jester R, Hicks C. Using cost-effectiveness analysis to compare Hospital at Home and inpatient interventions: Part 2 (Structured abstract). *Journal of Clinical Nursing* 2003; 12(1): 20.
98. Johnson DP. Antibiotic prophylaxis with cefuroxime in arthroplasty of the knee. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1987; 69(5): 787.
99. Johnson DP. The effect of continuous passive motion on wound-healing and joint mobility after knee arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 1990; 72(3): 421.
100. Kagoma YK, Nematullah A, Lim WP, Crowther MA. Safety and efficacy of anti-fibrinolytics in orthopedic surgery: A meta analysis of randomized trials. *Blood* 2006; 108(11, Part 1): 190.
101. Kalmeijer MD, Coertjens H, Nieuwland-Bollen PM, Bogaers-Hofman D, de Baere GA, Stuurman A, van Belkum A, Kluytmans JA. Surgical site infections in orthopedic surgery: the effect of mupirocin nasal ointment in a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Infect Dis* 2002; 35(4): 353-358.
102. Kanellakopoulou K, Papadopoulos A, Varvaroussis D, Varvaroussis A, Giamarellos-Bourboulis EJ, Pagonas A, Stergiou A, Papadelis P, Nikolaidis V, Giamarellou H. Efficacy of teicoplanin for the prevention of surgical site infections after total hip or knee arthroplasty: a prospective, open-label study. *International journal of antimicrobial agents* 2009; 33(5): 437.
103. Karger R, Kretschmer V, Karger R, Kretschmer V. Preoperative autologous blood donation – Efficacy, effectiveness, efficiency. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin* 2000; 27(1): 16.
104. Keating EM, Callaghan JJ, Ranawat AS, Bhirangi K, Ranawat CS. A Randomized, Parallel-Group, Open-Label Trial of Recombinant Human Erythropoietin vs Preoperative Autologous Donation in Primary Total Joint Arthroplasty. Effect on Postoperative Vigor and Handgrip Strength. *Journal of Arthroplasty* 2007; 22(3): 325.
105. Kennon J, Russo P, Cadwallader HL, Dyson A, Riley TV. To disinfect or not to disinfect the foot in total joint arthroplasty of the lower limb [7]. *Journal of Hospital Infection* 2001; 49(4): 304.
106. Khaw FM, Kirk LMG, Morris RW, Gregg PJ. A randomised, controlled trial of cemented versus cementless press-fit condylar total knee replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2002; 84(5): 658.
107. Kim YH, Cho SH, Kim RS. Drainage versus nondrainage in simultaneous bilateral total knee arthroplasties. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1998; (347): 188.
108. Kim YH, Kim DY, Kim JS. Simultaneous mobile- and fixed-bearing total knee replacement in the same patients. A prospective comparison of mid-term outcomes using a similar design of prosthesis. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2007; 89(7): 904.
109. Kim YH, Choi YW, Kim JS. Simultaneous bilateral sequential total knee replacement is as safe as unilateral total knee replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2009; 91(1): 64.



110. Kim YH, Kim JS, Kim DY. Clinical outcome and rate of complications after primary total knee replacement performed with quadriceps-sparing or standard arthrotomy. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2007; 89(4): 467.
111. Kirschner S, Lützner J. Primäre Endoprothetik am Kniegelenk. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2008; 3: 177-194.
112. Kirschner S, Lützner J. Primäre Endoprothetik am Kniegelenk. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2008; 3([03]): 177. Thieme Stuttgart 2008.
113. Klosz K. Quality management for the processing of medical devices [Qualitätsmanagement für die Aufbereitung von Medizinprodukten]. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2008; 3(3): 22.
114. Kolisek FR, Bonutti PM, Hozack WJ, Purtill J, Sharkey PF, Zelicof SB, Ragland PS, Kester M, Mont MA, Rothman RH. Clinical experience using a minimally invasive surgical approach for total knee arthroplasty: early results of a prospective randomized study compared to a standard approach. *The Journal of arthroplasty* 2007; 22(1): 8.
115. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. Prävention postoperativer Infektionen im Operationsgebiet. Empfehlung der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention beim Robert Koch-Institut. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär* 2007; 2(2): 57. German Medical Science; Düsseldorf, Köln.
116. Kovacic MW, Singri P, Khanna S, Gradisar IA. Medical and financial aspects of same-day bilateral total knee arthroplasties (Structured abstract). *Biomedical Sciences Instrumentation* 1997; 33: 429.
117. Kreder HJ, Grosso P, Williams JI, Jaglal S, Axcell T, Wal EK, Stephen DJ. Provider volume and other predictors of outcome after total knee arthroplasty: a population study in Ontario. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie* 2003; 46(1): 15.
118. Kurtz S, Lau E, Zhao K, Mowat F, Ong K, Halpern M. The future burden of hip and knee revisions: U.S. projections from 2005 to 2030. (26.04.2009).
119. Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, Milocchi F, Viola R, Rigon A. Regional and Systemic Prophylaxis with Teicoplanin in Monolateral and Bilateral Total Knee Replacement Procedures: Study of Pharmacokinetics and Tissue Penetration. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37(No. 12): 2693.
120. Lassen MR, Davidson BL, Gallus A, Pineo G, Ansell J, Deitchman D. The efficacy and safety of apixaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, as thromboprophylaxis in patients following total knee replacement. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2007; 5(12): 2368.
121. Lewold S, Goodman S, Knutson K, Robertsson O, Lidgren L. Oxford meniscal bearing knee versus the marmor knee in unicompartmental arthroplasty for arthrosis: A Swedish multicenter survival study. *Journal of Arthroplasty* 1995; 10(6): 722.
122. Lidwell OM, Lowbury EJ, Whyte W, Blowers R, Stanley SJ, Lowe D. Effect of ultraclean air in operating rooms on deep sepsis in the joint after total hip or knee replacement: a randomised study. *British medical journal (Clinical research ed.)* 1982; 285(6334): 10.
123. Lieberman JR. A Closed-Suction Drain was not Beneficial in Knee Arthroplasty with Cement: Commentary. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2003; 85(11): 2257.
124. Lin YK, Su JY, Lin GT, Tien YC, Chien SS, Lin CJ, Cheng YM, Lin SY. Impact of a clinical pathway for total knee arthroplasty (Structured abstract). *Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 2002; 18(3): 134.
125. Lindstrom D, Azodi OS, Wadis A, Tonnesen H, Linder S, Nasell H, Ponzer S, Adami J. Effects of a Perioperative Smoking Cessation Intervention on Postoperative Complications A Randomized Trial. *Annals of surgery* 2008; 248(N5): 739.
126. Llewelyn CA, Taylor RS, Todd AA, Stevens W, Murphy MF, Williamson LM, Leucodepletion Study Group. The effect of universal leukoreduction on postoperative infections and length of hospital stay in elective orthopedic and cardiac surgery. *Transfusion* 2004; 44(4): 489.
127. Luscombe JC, Theivendran K, Abudu A, Carter SR. The relative safety of one-stage bilateral total knee arthroplasty. *International Orthopaedics* 2009; 33(1): 101.

128. Mahomed NN, Davis AM, Hawker G, Badley E, Davey JR, Syed KA, Coyte PC, Gandhi R, Wright JG. Inpatient compared with home-based rehabilitation following primary unilateral total hip or knee replacement: a randomized controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2008; 90(8): 1673.
129. Mahoney CB, Odom J. Maintaining intraoperative normothermia: a meta-analysis of outcomes with costs (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 1999; (2009 Issue 2).
130. Malinzak RA, Ritter MA. Postoperative wound infection: 35 years of experience. *Orthopedics* 2006; 29(9): 797.
131. Maloney WJ. Cementless and cemented implants had similar survival in total knee replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2003; 85(5): 973.
132. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Hospital Infection Control Practices Advisory Committee* 1. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20(4): 250-278.
133. Marinov A, Chen E, Laflamme C. 475356 – hypothermia is also a concern under neuraxial anesthesia. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie* 2008; 55 (Suppl. 1).
134. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH, Slama TG, Petty RW, Jones RE, Evans RP. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty: one day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1993; 28(Dec): 4.
135. Mauerhan DR, Nelson CL, Smith DL, Fitzgerald RH, Slama TG, Petty RW, Jones RE, Evans RP. Prophylaxis against infection in total joint arthroplasty. One day of cefuroxime compared with three days of cefazolin. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 1994; 76(1): 39.
136. McCahill LE, Ahern JW, Gruppi LA, Limanek J, Dion GA, Sussman JA, McCaffrey CB, Leary DB, Lesage MB, Single RM. Enhancing compliance with medicare guidelines for surgical infection prevention: Experience with a cross-disciplinary quality improvement team. *Archives of Surgery* 2007; 142(4): 355.
137. McQueen M, Littlejohn A, Hughes SP. A comparison of systemic cefuroxime and cefuroxime loaded bone cement in the prevention of early infection after total joint replacement. *International Orthopaedics* 1987; 11(3): 241.
138. McQueen MM, Hughes SP, May P, Verity L. Cefuroxime in total joint arthroplasty. Intravenous or in bone cement. *The Journal of arthroplasty* 1990; 5(2): 169.
139. Michelson JD, Lotke PA, Steinberg ME. Urinary-bladder management after total joint-replacement surgery. *The New England journal of medicine* 1988; 319(6): 321.
140. Misra AN, Hussain MR, Fiddian NJ, Newton G. The role of the posterior cruciate ligament in total knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2003; 85(3): 389.
141. Mlangeni D, Babikir R, Gastmeier P, Daschner F. [AMBU-KISS. Qualitätssicherung beim ambulanten Operieren] AMBU-KISS: quality control in outpatient surgery. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2004; 75(3): 265.
142. Mollan RA, Haddock M, Webb CH. Teicoplanin vs cephamandole for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery: (preliminary results). *The European journal of surgery. Supplement. = Acta chirurgica. Suppl.* 1992; (567): 19.
143. Møller AM, Villebro N, Pedersen T, Tønnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: A randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 359(9301): 114.
144. Molloy DO, Archbold HAP, Ogonda L, McConway J, Wilson RK, Beverland DE. Comparison of topical fibrin spray and tranexamic acid on blood loss after total knee replacement: A prospective, randomised controlled trial. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2007; 89(3): 306.
145. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2000; 82-A(11): 1552.

146. Moonen AFCM, Thomassen BJW, Knoors NT, Van Os JJ, Verburg AD, Pilot P. Pre-operative injections of epoetin- alpha versus post-operative retransfusion of autologous shed blood in total hip and knee replacement: A prospective randomised clinical trial. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2008; 90(8): 1079.
147. Muilwijk J, Vann HS, Wille JC. Associations between surgical site infection risk and hospital operation volume and surgeon operation volume among hospitals in the Dutch nosocomial infection surveillance network. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2007; 28(5): 557.
148. Muñoz M, García-Erce JA, Villar I, Thomas D. Blood conservation strategies in major orthopaedic surgery: Efficacy, safety and European regulations. *Vox Sanguinis* 2009; 96(1): 1.
149. N. N. In-patient care by hospitalist-orthopaedic teams significantly reduces minor postoperative complications in people having hip or knee replacement surgery. *Evidence-Based Healthcare and Public Health* 2005; 9(1): 34.
150. N. N. Endoprothese – Gelenkersatz. [www.zentrum-gesundheit.eu/orthopaedie/neuigkeiten/endoprothese-gelenkersatz](http://www.zentrum-gesundheit.eu/orthopaedie/neuigkeiten/endoprothese-gelenkersatz) (10.12.2008).
151. N. N. Gelenkersatz durch ein künstliches Hüftgelenk. [www.medizinfo.de/shop](http://www.medizinfo.de/shop) (17.11.2008).
152. Newman JH, Bowers M, Murphy J. The clinical advantages of autologous transfusion. A randomized, controlled study after knee replacement. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1997; 79(4): 630.
153. Ng V, Lai A, Ho V. Comparison of forced-air warming and electric heating pad for maintenance of body temperature during total knee replacement. *Anaesthesia* 2006; 61(N11): 1100.
154. Nicolai P, Aldam CH, Allen PW. Increased awareness of glove perforation in major joint replacement. A prospective, randomised study of Regent Biogel Reveal gloves. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1997; 79(3): 371.
155. Niethard FU, Pfeil J: *Orthopädie*. 5. Auflage 2005.
156. Nilsson KG, Kärrholm J, Carlsson L, Dalén T. Hydroxyapatite coating versus cemented fixation of the tibial component in total knee arthroplasty: prospective randomized comparison of hydroxyapatite-coated and cemented tibial components with 5-year follow-up using radiostereometry. *The Journal of arthroplasty* 1999; 14(1): 9.
157. NRZ, Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen. Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System, Modul OP-KISS, Referenzdaten. [www.nrz-hygiene.de/surveillance/op.htm](http://www.nrz-hygiene.de/surveillance/op.htm) (02.11.2009).
158. Ovadia D, Luger E, Bickels J, Menachem A, Dekel S. Efficacy of closed wound drainage after total joint arthroplasty. A prospective randomized study. *The Journal of arthroplasty* 1997; 12(3): 317.
159. Pang HN, Lo NN, Yang KY, Chong HC, Yeo SJ. Peri-articular steroid injection improves the outcome after unicondylar knee replacement: a prospective, randomised controlled trial with a two-year follow-up. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2008; 90(6): 738.
160. Papakalou EP, Voyagis GS. Another use of the intravenous regional block technique. *Anesth Analg* 1996; 82(No. 2): 427.
161. Parker Martyn J, Livingstone Vicki CR, McKee A, Peterborough and Stamford Hospitals NHS Foundation Trust OD. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (2009 Issue 2): 1825.
162. Parker DA, Rorabeck CH, Bourne RB. Long-term followup of cementless versus hybrid fixation for total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2001; (388): 68-76.
163. Parker MJ, Livingstone V, Clifton R, McKee A. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007; (3): 1825.
164. Parker MJ, Roberts C. Closed suction surgical wound drainage after orthopaedic surgery. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2001; (4): 1825.
165. Parker MJ, Roberts CP, Hay D. Closed suction drainage for hip and knee arthroplasty. A meta-analysis. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2004; 86-A(6): 1146.

166. Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, Cole N, Ranawat AS, Ranawat CS, Parvataneni HK, Shah VP, Howard H, Cole N, Ranawat AS, Ranawat CS. Controlling Pain After Total Hip and Knee Arthroplasty Using a Multimodal Protocol With Local Periarticular Injections. A Prospective Randomized Study. *Journal of Arthroplasty* 2007; 22(Suppl. 6): 33.
167. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M. The Insall award paper: Infection in total knee replacement: A retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2001; (392): 15.
168. Periti P, Stringa G, Mini E. Comparative multicenter trial of teicoplanin versus cefazolin for antimicrobial prophylaxis in prosthetic joint implant surgery. Italian Study Group for Antimicrobial Prophylaxis in Orthopedic Surgery. *European journal of clinical microbiology and infectious diseases* 1999; 18(2): 113.
169. Perleth M, Kochs G: Stenting vs. Ballondilatation bei koronarer Herzkrankheit. Nomos, Baden-Baden, 1999.
170. Pilot P, Engelen M, Dreessen F, Van Os JJ, Kuipers H, Pilot P, Engelen M, Dreessen F, Van Os JJ, Kuipers H. Critical pathway for hip and knee arthroplasty: Faster home due to multidisciplinary cooperation. *Journal of Integrated Care Pathways* 2006; 10(2): 59.
171. Prokuski L. Prophylactic antibiotics in orthopaedic surgery. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2008; 16(N5): 283.
172. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 2008; 466(7): 1710.
173. Quarz M. Gelenkendoprothesen bei Rheuma.  
[www.rheuma-liga.de/home/layout2/page\\_sta\\_873.html](http://www.rheuma-liga.de/home/layout2/page_sta_873.html) (10.12.2008).
174. Raleigh E, Hing CB, Hanusiewicz AS, Fletcher SA, Price R. Drain clamping in knee arthroplasty, a randomized controlled trial. *ANZ Journal of Surgery* 2007; 77(5): 333.
175. Ravenscroft MJ, Harker J, Buch KA. A prospective, randomised, controlled trial comparing wound dressings used in hip and knee surgery: Aquacel and Tegaderm versus Cutiplast. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2006; 88(1): 18.
176. Ritter M, Mamlin LA, Melfi CA, Katz BP, Freund DA, Arthur DS. Outcome implications for the timing of bilateral total knee arthroplasties (Brief record). *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1997; (345): 99.
177. Ritter MA, Campbell E, Keating EM, Faris PM. Comparison of intraoperative versus 24 hour antibiotic prophylaxis in total joint replacement. A controlled prospective study. *Orthopaedic review* 1989; 18(6): 694.
178. Ritter MA, Olberding EM, Malinzak RA. Ultraviolet lighting during orthopaedic surgery and the rate of infection. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2007; 89(9): 1935.
179. Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. *Gesundheit in Deutschland*.
180. Roberts VI, Esler CN, Harper WM. A 15-year follow-up study of 4606 primary total knee replacements. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2007; 89(11): 1452.
181. Robertsson O. Unicompartmental arthroplasty. Results in Sweden 1986-1995. *Der Orthopäde* 2000; 29 Suppl 1: 6.
182. Robertsson O, Borgquist L, Knutson K, Lewold S, Lidgren L. Use of unicompartmental instead of tricompartmental prostheses for unicompartmental arthrosis in the knee is a cost-effective alternative: 15,437 primary tricompartmental prostheses were compared with 10,624 primary medial or lateral unicompartmental prostheses (Structured abstract). *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1999; 70([2]): 170.
183. Rössler H, Rütther W: *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 19. Auflage ed. 2007.
184. Sankar B, Hopgood P, Bell KM, Sankar B, Hopgood P, Bell KM. The role of MRSA screening in joint-replacement surgery. *International Orthopaedics* 2005; 29(3): 160.

185. Scheibel JH, Jensen I, Pedersen S. Bacterial contamination of air and surgical wounds during joint replacement operations. Comparison of two different types of staff clothing. *The Journal of hospital infection* 1991; 19(3): 167.
186. Schröder P, Grouven U, Bender R. [Können Mindestmengen für Knieprothesen anhand von Routinedaten errechnet werden? Ergebnisse einer Schwellenwertanalyse mit Daten der externen stationären Qualitätssicherung]. Is it possible to calculate minimum provider volumes for total knee replacement using routine data? Results of a threshold value analysis of German quality assurance data for inpatient treatment. *Orthopäde* 2007; 36(6): 570.
187. Schumpelick V, Bleese N, Mommsen U: *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 7. Auflage, Stuttgart, 2004.
188. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): *Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guidance*. Edinburgh, 2008.
189. Sculco TP. The economic impact of infected joint arthroplasty (Brief record). *Orthopedics* 1995; 18(9): 871.
190. Seah VWT, Singh G, Kuang YY, Seng JY, Ngai NL, Kang HS. Thirty-day mortality and morbidity after total knee arthroplasty. *Annals of the Academy of Medicine Singapore* 2007; 36(12): 1010.
191. Shenolikar A, Wareham K, Newington D, Thomas D, Hughes J, Downes M. Cell salvage auto transfusion in total knee replacement surgery. *Transfusion medicine* 1997; 7(4): 277.
192. Shevitz AH, Wilson IB, McDermott AY, Spiegelman D, Skinner SC, Antonsson K, Layne JE, Beaston-Blaakman A, Shepard DS, Gorbach SL. A comparison of the clinical and cost-effectiveness of 3 intervention strategies for AIDS wasting (Structured abstract). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2005; 38(4): 399.
193. Sikorski JM, Blythe MC, Sikorski JM, Blythe MC. Learning the vagaries of computer-assisted total knee replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2005; 87(7): 903.
194. Simpson MB, Murphy KP, Chambers HG, Bucknell AL. The effect of postoperative wound drainage reinfusion in reducing the need for blood transfusions in elective total joint arthroplasty: a prospective, randomized study. *Orthopedics* 1994; 17(2): 133.
195. Sinclair KC, Clarke HD, Noble BN. Blood management in total knee arthroplasty: a comparison of techniques. *Orthopedics* 2009; 32(1): 19.
196. Skinner GRB, Ahmad A, Zafar A, Hullin MG, Dick D, Skinner GRB, Ahmad A, Zafar A, Hullin MG, Dick D. Prophylaxis against staphylococcal infection before tertiary knee joint replacement. *Orthopedics* 2001; 24(3): 289.
197. Slover J, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB, Furnes O, Tomek I, Tosteson A. Cost-effectiveness of unicompartmental and total knee arthroplasty in elderly low-demand patients: a Markov decision analysis (Structured abstract). *Journal of Bone and Joint Surgery* 2006; 88(11): 2348.
198. So-Osman C, Nelissen RGHH, Eikenboom HCJ, Brand A. Efficacy, safety and user-friendliness of two devices for postoperative autologous shed red blood cell re-infusion in elective orthopaedic surgery patients: A randomized pilot study. *Transfusion Medicine* 2006; 16(5): 321.
199. Soave R, Hirsch JC, Salvati EA, Brause BD, Roberts RB. Comparison of ceforanide and cephalothin prophylaxis in patients undergoing total joint arthroplasty. *Orthopedics* 1986; 9(12): 1657.
200. Soriano A, Bori G, García-Ramiro S, Martínez-Pastor JC, Miana T, Codina C, Maculé F, Basora M, Martínez JA, Riba J, Suso S, Mensa J. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2008; 46(7): 1009.
201. Soriano A, Bori G, Miana M, Garcia-Ramiro S, Martinez-Pastor J, Martinez J, Codina C, Basora M, Macule E, Mensa J. Randomised and Double Blind Study to Evaluate the Best Moment to Infuse the Prophylactic Antibiotic in Knee Arthroplasty Performed under Ischemia. *Abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 46: 320.
202. Sparmann M, Wolke B, Czupalla H, Banzer D, Zink A. Positioning of total knee arthroplasty with and without navigation support. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* 2003; 85(6): 830.

203. Stengel D, Bauwens K, Seifert J, Ekkernkamp A. Perioperative Antibiotikaprophylaxe bei aseptischen Knochen-und Gelenkeingriffen [Perioperative antibiotic prophylaxis in clean bone and joint surgery]. *Operative Orthopädie und Traumatologie* 2003; 15(1): 101.
204. Stollerman GH, Bisno AL. Rifampin's unique role in orthopedic implant infection. *Hospital Practice* 1998; 33(8): 143.
205. Tang WM, Chiu KY, Ng TP, Yau WP, Ching PTY, Seto WH. Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty. *Journal of Arthroplasty* 2003; 18(6): 714.
206. Thomas D, Wareham K, Cohen D, Hutchings H. Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery (Structured abstract). *British Journal of Anaesthesia* 2001; 86(5): 669.
207. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery – Prophylaxis and treatment. *Drugs* 2006; 66(N8): 1089.
208. Trautmann M, Stecher J, Luz K, Hemmer W, Hupp T, Grützner PA. Präoperative Behandlung mit Mupirocin-Nasensalbe. *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(47): 3259.
209. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, Bauer KA, Gent M, Kwong LM, Cushner FD, Lotke PA, Berkowitz SD, Bandel TJ, Benson A, Misselwitz F, Fisher WD. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *The Lancet* 2009; 373(9676): 1673.
210. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162(16): 1833.
211. Tzagarakis GP, Papagelopoulos PJ, Kasetta MA, Vlamis JA, Makestas MA, Nikolopoulos KE. The role of arthroscopic intervention for symptomatic total knee arthroplasty. *Orthopedics* 2001; 24(11): 1090.
212. Ullmann U. Infektionsprophylaxe bei Gelenkersatz in der Orthopädie. *Chemotherapie Journal* 2003; 12(2): 57-60.
213. Vamvakas EC. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing the risk of post-operative infection between recipients of allogeneic and autologous blood transfusion. *Vox Sanguinis* 2002; 83(N4): 339.
214. Vann Brand ICJB D, Castelein RM. Total joint arthroplasty and incidence of postoperative bacteriuria with an indwelling catheter or intermittent catheterization with one-dose antibiotic prophylaxis: A prospective randomized trial. *Journal of Arthroplasty* 2001; 16(7): 850.
215. Vardakas KZ, Soteriades ES, Chrysanthopoulou SA, Papagelopoulos PJ, Falagas ME. Perioperative anti-infective prophylaxis with teicoplanin compared to cephalosporins in orthopaedic and vascular surgery involving prosthetic material. *Clinical Microbiology and Infection* 2005; 11(N10): 775.
216. Vrettou I, Voyagis GS. The Bier block technique for administering antibiotics in orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41(10): 1370.
217. Wagner E. Medikamentöse Therapien im Rahmen der Rehabilitation von totalem Gelenkersatz – Neue Aspekte [Drug therapy in rehabilitation following total joint replacement]. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2008; 15(Suppl. 1): 59.
218. Wald HL, Ma A, Bratzler DW, Kramer AM. Indwelling urinary catheter use in the postoperative period: Analysis of the national surgical infection prevention project data. *Archives of Surgery* 2008; 143(6): 551.
219. Wall R, Klenerman L, McCullough C, Fyfe I. A comparison of teicoplanin and cefuroxime as prophylaxis for orthopaedic implant surgery: a preliminary report. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 1988; 21 Suppl. A: 141.
220. Weaver FM, Hughes SL, Almagor O, Wixson R, Manheim L, Fulton B, Singer R. Comparison of two home care protocols for total joint replacement (Structured abstract). *Journal of the American Geriatrics Society* 2003; 51(4): 523.

221. Weber EW, Slappendel R, Hémon Y, Mähler S, Dalén T, Rouwet E, van Os J, Vosmaer A, van der Ark P. Effects of epoetin alfa on blood transfusions and postoperative recovery in orthopaedic surgery: the European Epoetin Alfa Surgery Trial (EEST). *European journal of anaesthesiology* 2005; 22(4): 249.
222. Willemen D, Paul J, White SH, Crook DW. Closed suction drainage following knee arthroplasty. Effectiveness and risks. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1991; (264): 232.
223. Williams LA, Owen TD. Above-knee versus below-knee stockings in total knee arthroplasty. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2006; 88(3): 302.
224. Winter M, Ungemach J, Glicksman H. Flucloxacillin and ceftriaxone in the perioperative prophylaxis of patients undergoing prosthetic hip and knee surgery by a prospective randomized trial. *Chemioterapia: international journal of the Mediterranean Society of Chemotherapy* 1987; 6(Suppl. 2): 577.
225. Wymenga AB, Hekster YA, Theeuwes A, Muijtjens HL, van Horn JR, Slooff TJ. Antibiotic use after cefuroxime prophylaxis in hip and knee joint replacement. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1991; 50(2): 215.
226. Yasunaga H, Tsuchiya K, Matsuyama Y, Ohe K. Analysis of factors affecting operating time, postoperative complications, and length of stay for total knee arthroplasty: Nationwide web-based survey. *Journal of Orthopaedic Science* 2009; 14(1): 10.
227. Yli Kerttula T, Luukkainen R, Yli Kerttula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, Sanila M, Parviainen J, Uksila J, Vainionpaa R. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (No. 7): 565.
228. Young MH, Washer L, Malani PN. Surgical site infections in older adults – Epidemiology and management. *Drugs & Aging* 2008; 25(N5): 399.
229. Zacharopoulos A, Apostolopoulos A, Kyriakidis A. The effectiveness of reinfusion after total knee replacement. A prospective randomised controlled study. *International Orthopaedics* 2007; 31(N3): 303.
230. Zamora-Navas P, Collado-Torres F, de la Torre-Solis F. Closed suction drainage after knee arthroplasty. A prospective study of the effectiveness of the operation and of bacterial contamination. *Acta Orthopaedica Belgica* 1999; 65(1): 44.
231. Zenios M, Wykes P, Johnson DS, Clayson AD, Kay P, Zenios M, Wykes P, Johnson DS, Clayson AD, Kay P. The use of knee splints after total knee replacements. *Knee* 2002; 9(3): 225.
232. Zufferey P, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, Samama CM, Molliex S. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology (Hagerstown)* 2006; 105(5): 1034.





## 10 Anhang

Tabelle 6: Protokoll der Recherche vom 17.06.2009

	No	Hits	Search Expression
C=	1	46535803	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I198; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; DD83; IA70
S=	2	9414	ENDOPROTHES?
	3	1677	ENDOPROTHES?
	4	512313	IMPLANT?
	5	399824	REPLACEMENT#
	6	37691	PROTHES?
	7	145639	PROTHES?
	8	935739	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7
	9	808136	JOINT#
	10	51936	?GELENK#
	11	87870	ARTICULAR#
	12	851892	9 OR 10 OR 11
	13	1720065	8 OR 12
	14	66936	ARTHROPLAST?
	15	2517	HEMIARTHROPLAST?
	16	4369	?GELENKPROTHES?
	17	13702	?GELENKERSATZ
	18	69427	14 OR 15 OR 16 OR 17
	19	1730308	13 OR 18
	20	167397	KNEE# OR KNIE?
	21	109929	19 AND 20
	22	201698	REGISTR### OR REGISTER#
	23	531749	DATABASE#
	24	43053	DATENBANK##
	25	2222694	RANDOM? OR RCT
	26	4220441	CONTROLL? OR KONTROLL? OR CCT
	27	5983047	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26
	28	3368724	INFECT? OR ?INFEKT?
	29	1702	21 AND 27 AND 28
	30	1596	29 AND LA=(ENGL OR GERM)
	31	1133	Check duplicates: unique in s=30
	32	1	31 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	33	1	31 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	34	0	31 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	35	0	31 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	36	3	31 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	37	0	31 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	38	0	31 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	39	1	31 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	40	2	31 AND HTA
	41	0	31 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	42	1	31 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	43	0	31 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	44	0	31 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	45	0	31 AND EVALUATION#, MEDICAL?
	46	0	31 AND EVALUATION#, BIOMEDICAL?
	47	0	31 AND EVALUATION#, HEALTH CARE

**Tabelle 6: Protokoll der Recherche vom 17.06.2009 – Fortsetzung**

No	Hits	Search Expression
48	5	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47
49	0	31 AND CT=REVIEW LITERATURE
50	0	31 AND CT=SYTEMATIC REVIEW
51	0	31 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
52	18	31 AND DT=REVIEW LITERATURE
53	67	31 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
54	31	31 AND REVIEW/TI
55	0	31 AND REVIEW LITERATURE
56	0	31 AND REVIEW SYSTEMATIC
57	0	31 AND REVIEW ACADEMIC
58	11	31 AND LITERATURE REVIEW#
59	36	31 AND SYSTEMATIC REVIEW#
60	0	31 AND ACADEMIC REVIEW#
61	6	31 AND (ÜBERSICHTSARBEIT OR UEBERSICHTSARBEIT)
62	116	49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53 OR 54 OR 55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61
63	7	31 AND CT=META ANALYSIS
64	30	31 AND META-ANALYSIS
65	9	31 AND CT=META-ANALYSIS
66	6	31 AND DT=META-ANALYSIS
67	36	31 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
68	36	63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67
69	128	62 OR 68
70	102	31 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
71	75	31 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
72	2	31 AND CTG=RANDOMISIERUNG
73	17	31 AND CT D RANDOM ALLOCATION
74	15	31 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
75	7	31 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
76	3	31 AND CT=SINGLE BLIND METHOD
77	24	31 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
78	35	31 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
79	42	31 AND CT D PLACEBO?
80	0	31 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
81	0	31 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
82	9	31 AND RCT
83	269	31 AND (RANDOMIED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
84	106	31 AND (RANDOMIED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? CLINICAL? ? STUD?)
85	340	31 AND (RANDOMIED? ? STUD? OR RANDOMIED? ? TRIAL?)
86	29	31 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
87	44	31 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
88	12	31 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
89	81	31 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
90	0	31 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
91	1	31 AND EINFACH? ? BLIND?
92	6	31 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
93	0	31 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
94	119	31 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
95	3	31 AND ZUFALL?
96	4	31 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)

**Tabelle 6: Protokoll der Recherche vom 17.06.2009 – Fortsetzung**

No	Hits	Search Expression
97	2	31 AND (ÜBERKREUZ? OR UEBERKREUZ?)
98	72	31 AND PLA#EBO?
99	7	31 AND MASK?
100	375	70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90 OR 91 OR 92 OR 93 OR 94 OR 95 OR 96 OR 97 OR 98 OR 99
101	133	31 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
102	80	31 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
103	7	31 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
104	2	31 AND CCT
105	356	31 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
106	13	31 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
107	842	31 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
108	26	31 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
109	864	101 OR 102 OR 103 OR 104 O 105 OR 106 OR 107 OR 108
110	121	31 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
111	45	31 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
112	169	31 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
113	169	110 OR 111 OR 112
114	938	100 OR 109
115	442	100 OR 113
116	889	109 OR 113
117	956	100 OR 109 OR 113
118	0	31 AND CTD (TRIAL OR TRIALS)
119	0	31 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
120	6	31 AND DT=VALIDATION STUDIES
121	0	31 AND DT=REPORT
122	131	31 AND DT=CLINICAL TRIAL
123	8	31 AND DT=EVALUATION STUDIES
124	1	31 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
125	28	31 AND DT=MULTICENTER STUDY
126	0	31 AND DT=TECHNICAL REPORT
127	1021	31 AND (STUDY OR STUDIE?)
128	2	31 AND (TRIAL? AND VERSUCH?)
129	244	31 AND REPORT?
130	1	31 AND RESEARCH ARTICLE?
131	0	31 AND TECHNICAL REPORT?
132	1059	118 OR 119 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 128 OR 129 OR 130 OR 131
133	1095	48 OR 69 OR 117 OR 132
134	30	31 AND CT D ECONOMICS
135	6	31 AND CTG D ÖKONOMIE
136	4	31 AND CT D SOCIOECONOMICS
137	1	31 AND CT D MODELS, ECONOMIC
138	39	31 AND CT D ECONOMIC ASPECT
139	35	31 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
140	35	31 AND CT D HEALTH ECONOMICS
141	59	31 AND CT D COST?
142	5	31 AND CTG D KOSTEN?
143	58	31 AND CT D EFFICIENCY?
144	31	31 AND CT D COST ANALYSIS

**Tabelle 6: Protokoll der Recherche vom 17.06.2009 – Fortsetzung**

No	Hits	Search Expression
145	82	31 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
146	0	31 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSÖKONOMIE)
147	11	31 AND EFFICIENC?
148	29	31 AND ECONOMIC EVALUATION?
149	1	31 AND HEALTH CARE FINANCING?
150	36	31 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
151	7	31 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
152	49	31 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
153	21	31 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
154	3	31 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
155	42	31 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
156	3	31 AND (COST? ? MINIMI%ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
157	4	31 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
158	59	31 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
159	6	31 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
160	0	31 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
161	4	31 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
162	1	31 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
163	0	31 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
164	4	31 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
165	177	134 OR 135 OR 136 OR 137 OR 138 OR 139 OR 140 OR 141 OR 142 OR 143 OR 144 OR 145 OR 146 OR 147 OR 148 OR 149 OR 150 OR 151 OR 152 OR 153 OR 154 OR 155 OR 156 OR 157 OR 158 OR 159 OR 160 OR 161 OR 162 OR 163 OR 164
166	1	31 AND CT=PHARMACOECONOMICS
167	9	31 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI? OR PHARMAKOÖKONOMI?)
168	9	166 OR 167
169	177	165 OR 168
170	5	31 AND CT D ETHICS
171	0	31 AND CT D MORALS
172	2	31 AND CT D INFORMED CONSENT
173	0	31 AND CT=MORALITY
174	0	31 AND CT=SOCIAL JUSTICE
175	1	31 AND HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
176	0	31 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
177	1	31 AND CT=FREEDOM
178	0	31 AND CT=ALTRUISM
179	0	31 AND CT=HUMAN RIGHTS
180	7	31 AND ETHIC?
181	0	31 AND BIOETHI?
182	0	31 AND HUMAN RIGHTS
183	0	31 AND PATIENT# RIGHT#
184	2	31 AND CONSUMER?
185	1	31 AND MORAL?
186	0	31 AND JUSTICE

**Tabelle 6: Protokoll der Recherche vom 17.06.2009 – Fortsetzung**

No	Hits	Search Expression
187	1	31 AND AUTONOMY
188	0	31 AND BENEFICIENC?
189	2	31 AND ETHIK?
190	3	31 AND ETHISCH##
191	0	31 AND MENSCHENRECHTE
192	0	31 AND RECHTSPRECHUNG?
193	0	31 AND JURISDICTION
194	7	31 AND LEGAL?
195	3	31 AND LAW#
196	20	170 OR 171 OR 172 OR 173 OR 174 OR 175 OR 176 OR 177 OR 178 OR 179 OR 180 OR 181 OR 182 OR 183 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 188 OR 189 OR 190 OR 191 OR 192 OR 193 OR 194 OR 195
197	1095	133
198	177	169
199	1096	196 OR 197 OR 198
200	1096	check duplicates: unique in s=199



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.