

Implantatinfektionen und Strategien zur antibakteriellen Beschichtung

Zusammenfassung

Implantatassoziierte Infektionen sind gefürchtete Komplikationen beim Einsatz orthopädischer und unfallchirurgischer Implantate. Ziel dieser Studie war es, die antibakteriellen Eigenschaften einer biodegradierbaren Poly-D,L-Laktid-Beschichtung mit integrierten Antibiotika zu ermitteln. PTFE-Zylinder wurden unter aseptischen Bedingungen mit einer Kaltbeschichtungstechnologie beschichtet. Die Freisetzungskinetik integrierter Antibiotika wurde *in vitro* getestet. Die initiale bakterielle Anhaftung von *Staphylococcus epidermidis* auf beschichteten und unbeschichteten Probekörpern wurde durch radioaktive Markierung und Bestimmung der Kolonie bildenden Einheiten untersucht. Integrierte Antibiotika zeigten eine kontinuierliche Freisetzung über mindestens 72 h mit einer Freisetzungsspitze während der ersten Stunde. Sämtliche Oberflächenbeschichtungen reduzierten die bakterielle Anhaftung im Vergleich zu unbeschichteten Proben. Die Einarbeitung von Antibiotika zeigte in Abhängigkeit vom eingebrachten Wirkstoff unterschiedliche Effekte auf die bakterielle Adhäsion. Poly-D,L-Laktid könnte neue Möglichkeiten zur Prophylaxe implantatassoziiierter Infektionen bieten. Kombinationen verschiedener Arzneistoffe zur Herstellung maßgeschneiderter Implantatoberflächen scheinen möglich.

Schlüsselwörter

Poly-D,L-Laktid · Oberflächenbeschichtung · Arzneistoffträger · Antibakteriell · Implantat

Vorbemerkung

Biomaterialien in der Medizin

Die Entwicklung von Biomaterialien und deren Anwendung in der Medizin haben im 20. Jahrhundert enorme Fortschritte erzielt und sind heute ein unverzichtbarer Bestandteil der modernen Medizin. Obwohl inzwischen etliche Biomaterialien wie verschiedene Osteosynthesematerialien und Gelenkendothesen routinemäßig implantiert werden, gibt es noch zahlreiche ungelöste und die Anwendung limitierende Probleme. Der entscheidende Faktor für den Erfolg von Implantaten ist die intakte Wechselbeziehung zwischen lebendem Gewebe und Fremdmaterial und die dabei resultierende Grenzfläche zwischen Implantat und Organismus, das so genannte „Interface“ [14, 16]. Die häufigsten Versagensursachen von Biomaterialien sind nach wie vor die mangelnde Gewebeintegration des Implantates und die fremdkörperassoziierten Infektionen.

Fremdkörperassoziierte Infektionen

Epidemiologie

Infektionen nach der Implantation künstlicher Gelenke bzw. Osteosynthesematerialien sind auch im Zeitalter moderner perioperativer Antibiotikaphylaxe in Orthopädie und Traumatologie gefürchtete Früh- und Spätkom-

plikationen. Die Therapie infizierter Endoprothesen erfolgt in der Regel durch ein- oder zweizeitige Wechseloperationen, die mit erheblichen Schädigungen des Knochenlagers einhergehen können.

Durch Protheseninfektionen scheitern primär implantierte künstliche Hüftgelenke trotz chirurgischer Intervention und hochdosierter Antibiotikatherapie in etwa 1% der Fälle. Kniegelenkendothesen und Ellbogenendothesen weisen mit bis zu 5% bzw. 7% noch höhere Infektionsraten auf [1, 3, 23]. Bei Revisionseingriffen ist die kumulierte Infektionsrate ebenfalls deutlich höher und auch in der Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie zählen Infektionen zu den häufigsten Komplikationen [9].

Eine notwendig werdende Therapie stellt für Arzt und Patient eine große Herausforderung dar. So kann die Infektion einer Kniegelenkendothese in bis zu 52% der Fälle in einer Arthrothese und in bis zu 9% der Fälle sogar in einer Amputation der betroffenen Extremität enden [20]. Selbst bei den we-

© Springer-Verlag 2003

Dr. Hans Gollwitzer
Klinik und Poliklinik für Orthopädie
und Sportorthopädie,
Technische Universität München,
Ismaninger Straße 22, 81675 München,
E-Mail: h.gollwitzer@lrz.tu-muenchen.de,
Tel.: 089-41407242, Fax: 089-41407242

H. Gollwitzer · H. Meyer · A. Stemberger

Implant-associated infections and strategies for antibacterial coating

Abstract

Implant-associated infections are dangerous complications that can follow the insertion of orthopedic implants. The purpose of this study was to determine the antibacterial properties of a biodegradable poly-(D,L-lactic acid) coating with integrated antibiotics. PTFE cylinders were coated by a solvent casting technique under aseptic conditions, some with and some without antibiotics incorporated in the coating. Release kinetics of gentamicin and teicoplanin were studied in vitro in normal saline. The initial bacterial adhesion of *Staphylococcus epidermidis* on coated and uncoated test implants was determined by radiolabeling and counts of colony-forming units. The antibiotics incorporated were released continuously over a period of at least 72 hours, with an initial peak in the first hour. The number of bacteria that attached to the test implants was decreased by all polymer coatings. The effects that coatings with integrated antibiotics exerted on bacterial adhesion differed from that of the polymer coating without antibiotics in a drug-dependent manner. Poly-(D,L-lactic acid) could offer new perspectives in the prevention of biomaterial-associated infections. It would presumably be possible to use different drug combinations to tailor implant surfaces for individual patients.

Keywords

Poly-(D,L-lactic acid) · Implant coating · Drug release · Antibacterial · Implant

Septische Chirurgie

sentlich häufigeren „aseptischen Lockerungen“ von Endoprothesen konnten Perdreau-Remington et al. [25] in 76% der Fälle positive bakterielle Kulturen aus den Operationspräparaten gewinnen.

Auch bei der Behandlung offener Frakturen mittels Fixateur externe zählt die so genannte „pin tract infection“ mit Infektionsraten von 4–100% zu den wichtigsten den Behandlungserfolg limitierenden Komplikationen [10, 13].

Pathogenese der Biofilmbildung

Die während einer Operation oder eines Traumas eingeschleppten Mikroorganismen können auf der Implantatoberfläche für viele Monate verweilen, bevor eine klinisch manifeste Infektion ausbricht. Definitionsgemäß wird bei Implantatinfektionen innerhalb des ersten Jahres *post implantationem* davon ausgegangen, dass die Krankheitserreger nicht hämatogen gestreut, sondern direkt während der Operation in den Körper gelangt sind [11, 18]. Diese Bakterien können auf der Implantatoberfläche einen aus verschiedenen Bakterien, Ionen und extrazellulären Produkten bestehenden Biofilm bilden [8, 14], um darin vor Antibiotika und Immunabwehr geschützt über Monate zu überleben (Abb. 1) [2, 15].

Trotz hoher lokaler Antibiotikakonzentrationen deutlich über der jeweiligen minimalen bakteriziden Konzentration (MBK) wird nach einer Biofilmbildung keine komplette Eradikation der Bakterien mehr erreicht [5, 7].

Zielsetzung

Während sich viele Arbeiten mit strukturellen und chemischen Veränderungen der Oberflächen zur Optimierung des Implantat-Gewebe-Interface befassen,

konzentriert sich die vorliegende Arbeit auf die Entwicklung eines lokalen Arzneistoffträgersystems auf der Basis eines bioresorbierbaren Polymers. Mit der von unserer Arbeitsgruppe entwickelten, neuartigen Technik der antibakteriellen Beschichtung [12] soll ein lokaler Schutz metallischer Implantate, wie Schrauben, Platten und Kirschner-Drähte, erzielt werden. Weiter sollen zementfrei zu implantierende Endoprothesen bei der Erstimplantation und v. a. beim septischen Prothesenwechsel vor einer Keimbiedelung geschützt werden. Die Arbeitsgruppe hat mit der antithrombogenen Beschichtung von Koronarstents ein vergleichbares Konzept entwickelt [17]. Das Beschichten mit bioresorbierbaren Arzneistoffträgern auf Basis niedermolekularer Polymilchsäure bietet die Möglichkeit einer maßgeschneiderten lokalen Antibiotikagabe entsprechend dem mikrobiologischen Befund.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die antibakterielle Wirkung einer antiinfektösen und bioresorbierbaren Poly-D,L-Laktid-Beschichtung (PDLLA) für medizinische Implantate am Modell beschichteter Gefäßprothesen zu prüfen.

Material und Methoden

Implantat und Polymer

Polymer und Beschichtungstechnologie

Das Resomer® R203 (Poly-D,L-Laktid, PDLLA, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Deutschland) mit einer Molmasse von 29.500 wurde zur Beschichtung der Proben verwendet. Das Polymer liegt als Razemat aus gleichen Teilen des D- und L-Enantiomers vor.

Die Beschichtung der Implantate erfolgte mittels einer so genannten Kalt-

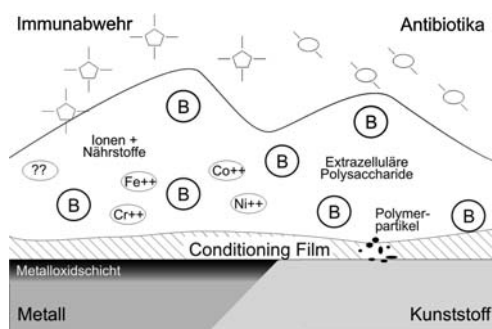


Abb. 1 ◀ Biofilmbildung und Schutz der Bakterien vor Antibiotika und Immunabwehr, nach Gristina [14]

beschichtungstechnologie nach Auflösen des Polymers in einem organischen Lösungsmittel. In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils 133,3 mg PDLLA in 1 ml Chloroform gelöst und mittels Tauchverfahren auf die Proben aufgebracht. Um ein vorzeitiges Verdampfen des Lösungsmittels zu verhindern, wurden die Beschichtungsarbeiten auf Trockeneis durchgeführt. Alle Proben wurden mit 2 Tauchgängen unter aseptischen Bedingungen im „laminar airflow“ beschichtet und anschließend bei Raumtemperatur getrocknet.

Implantatproben und Arzneistoffe

Als Modellproben wurden Rührstäbe aus Polytetrafluorethylen (PTFE) verwendet, ein Material, welches klinisch als Gefäßprothesen eingesetzt wird. Die PTFE-Zylinder (Brand GmbH & Co., Wertheim am Main, Deutschland) hatten einen Durchmesser von 8 mm bei einer Länge von 10 mm.

In die PDLLA-Beschichtung wurden mittels Kaltbeschichtungstechnologie Antibiotika in unterschiedlichen Konzentrationen eingebracht. Eingearbeitet wurden dabei

- Gentamicin (COM Pharma, Hamburg, Deutschland),
- Teicoplanin (Aventis, Frankfurt, Deutschland) und
- Ofloxacin (Aventis).

Die untersuchten Versuchsgruppen sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Antibiotikafreisetzung aus beschichteten PTFE-Zylindern

Die Freisetzungskinetik der eingearbeiteten Antibiotika wurde für die Versuchsgruppen

- G 5% (Gentamicin 5% w/w) und
- T 5% (Teicoplanin 5% w/w)

ermittelt. Zur Elution wurden je 3 beschichtete PTFE-Zylinder in 5 ml isotoner Kochsalzlösung bei 37°C inkubiert und Proben von je 100 µl zu den Zeitpunkten 10 min, 1 h, 4 h, 8 h, 24 h, 48 h, 72 h und 96 h entnommen. Die Antibiotikakonzentrationen wurden mittels Fluoreszenz Polarisationsimmunoassays bestimmt, zum Einsatz kamen der „TDx/TDxFlx® Gentamicin assay“ (Ab-

bott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) und das „Innofluor™ Teicoplanin assay system“ (Opus Diagnostics, Fort Lee, NJ, USA).

Mikrobiologische Untersuchungen

Bakterien/Bakterienpräparation

Als Modellkeim für die mikrobiologischen Untersuchungen diente ein klinisches Isolat der Spezies *Staphylococcus epidermidis* (BK 108). Dieser Stamm zeigte sich in Routineuntersuchungen sensibel gegenüber den eingesetzten Antibiotika.

Staphylococcus epidermidis wurde in einer Übernachtkultur bis zur späten logarithmischen Wachstumsphase auf Blutagarplatten bei 37°C inkubiert. Nach Resuspension in isotoner Kochsalzlösung wurde durch Abgleichen mit MacFarland 0,5 eine Konzentration von 5×10^7 Kolonie bildenden Einheiten (KBE)/ml eingestellt.

Bestimmung vitaler Keime im Abrollmodell

Die Quantifizierung der anhaftenden und gleichzeitig vitalen Keime wurde semiquantitativ im modifizierten Abrollversuch nach Maki et al. [21] durchgeführt. Dazu wurden je 3 sterile PTFE-Zylinder in 5 ml infizierter Kochsalzlösung (7×10^4 KBE/ml) inkubiert. Nach 2 h bei 37°C wurden die Proben aus der Lösung

entfernt und standardisiert in 6 konsekutiven Waschgängen in isotoner Kochsalzlösung von nicht anhaftenden Bakterien gereinigt. Nach Lufttrocknung wurden die PTFE-Zylinder auf Blutagarplatten in jeweils 5 Bahnen abgerollt und für 24 h bei 37°C inkubiert. Durch Auszählung der KBE konnte die Zahl anhaftender und zugleich wachstumsfähiger Bakterien semiquantitativ bestimmt werden.

Radioaktiver Anhaftungsversuch

Die Gesamtmenge anhaftender Bakterien wurde in einem radioaktiven Anhaftungsmodell, modifiziert nach Christensen et al. [4], bestimmt. *Staphylococcus epidermidis* BK 108 wurde für 16 h in 5 ml Müller-Hinton-Bouillon supplementiert mit 20 µl ^3H -Thymidin bei 37°C inkubiert und auf diese Weise radioaktiv markiert. Anschließend wurde die Bakteriensuspension bei 2000 g für 10 min zentrifugiert, der Überstand wurde abgossen und in 5 ml isotoner Kochsalzlösung resuspendiert. Dieser Waschgang wurde 3-mal wiederholt, die Bakterien wurden somit von ungebundenem ^3H -Thymidin gereinigt. Jeweils 5 PTFE-Zylinder wurden anschließend in 5 ml der Inkubationslösung bei 37°C für 2 h inkubiert. Die Keimzahl der Inkubationslösung wurde in einer Verdünnungsreihe bestimmt und mit der im β -Counter gemessenen Radioaktivität korreliert. Nach Inkubation wur-

Tabelle 1
Versuchsgruppen und Oberflächenbeschichtung für die In-vitro-Tests

Versuchsgruppe	Oberflächenbeschichtung
Ko	Unbeschichtete PTFE-Proben als Kontrollgruppe
PDLLA	PTFE-Proben mit PDLLA beschichtet
O 1%	PDLLA-Beschichtung mit Ofloxacin 1% (w/w)
G 2,5%	PDLLA-Beschichtung mit Gentamicin 2,5% (w/w)
G 5%	PDLLA-Beschichtung mit Gentamicin 5% (w/w)
T 2,5%	PDLLA-Beschichtung mit Teicoplanin 2,5% (w/w)
T 5%	PDLLA-Beschichtung mit Teicoplanin 5%
GT 1:1 2,5%	PDLLA-Beschichtung mit gleichen Teilen Gentamicin und Teicoplanin, Antibiotika insgesamt 2,5% (w/w)
GT 1:1 5%	PDLLA-Beschichtung mit gleichen Teilen Gentamicin und Teicoplanin, Antibiotika insgesamt 5% (w/w)
GT 1:8 2,5%	PDLLA-Beschichtung mit 1 Teil Gentamicin und 8 Teilen Teicoplanin, Antibiotika insgesamt 2,5% (w/w)
GT 1:8 5%	PDLLA-Beschichtung mit 1 Teil Gentamicin und 8 Teilen Teicoplanin, Antibiotika insgesamt 5% (w/w)

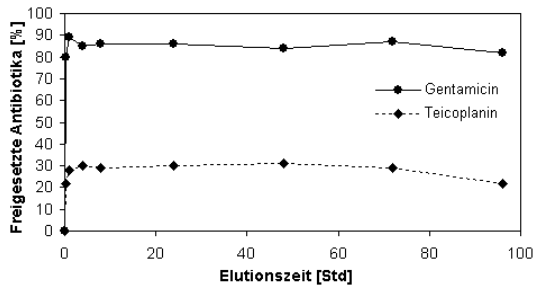


Abb. 2 ◀ **Antibiotikafreisetzung aus beschichteten PTFE-Zylindern in Prozent der eingearbeiteten Arzneistoffe**

den die Proben standardisiert gewaschen und die radioaktive Aktivität der anhaftenden Bakterien nach Lufttrocknung im β -Counter (1219 Rackbeta, LKB Wallac, Bromma, Schweden) ermittelt.

Ergebnisse

Antibiotikafreisetzung aus beschichteten PTFE-Zylindern

Die Antibiotikafreisetzung aus beschichteten PTFE-Zylindern wurde in einem Elutionsmodell bestimmt. Es zeigte sich eine initiale Freisetzungsspitze innerhalb der ersten Stunde, wobei Gentamicin in größerer Menge freigesetzt wurde als Teicoplanin. Im Anschluss war eine langsame und kontinuierliche Freisetzung beider Antibiotika bis zur 72. Stunde zu beobachten (Abb. 2).

Bakterielle Anhaftung

Bestimmung der adhärenen vitalen Keime im Abrollmodell

Die PDLA-Beschichtung reduzierte die Anhaftung lebender Bakterien gegenüber den unbeschichteten PTFE-Zylindern. Die Integration von Gentamicin in verschiedenen Konzentrationen führte zu einer zusätzlichen Reduktion vitaler Bakterien auf den Probezylindern. Die Einarbeitung von Ofloxacin und Teicoplanin verstärkte dagegen die Anhaftung vitaler Bakterien im Vergleich zur reinen PDLA-Beschichtung (Abb. 3).

Gentamicin zeigte auch in Kombination mit Teicoplanin einen protektiven Effekt vor der Anhaftung wachstumsfähiger Bakterien. Dabei zeigten die Beschichtungen mit einem höheren Gentamicinanteil (GT 1:1) tendenziell eine geringere bakterielle Kontamination als Beschichtungen mit einem höheren Teicoplaninanteil (GT 1:8, Abb. 4).

Bestimmung der Gesamtzahl anhaftender Bakterien

Mittels radioaktiver Markierung konnte die Gesamtzahl anhaftender Mikroorganismen ermittelt werden. Dabei reduzierte reines PDLA wiederum die Anhaftung verglichen mit unbeschichteten Oberflächen. Ofloxacin hatte keinen Effekt auf die bakterielle Adhäsion. Sämtliche anderen Antibiotika und Antibiotikakonzentrationen führten zu einer tendenziell verstärkten Adhäsion von Bakterien im Vergleich zum reinen PDLA (Abb. 5, 6). Die im radioaktiven Adhäsionsmodell ermittelten Werte lassen dabei keine Aussage über die Vitalität der anhaftenden Mikroorganismen zu.

Diskussion

Antinfektiöse Oberflächen

In der Weiterentwicklung von Osteosynthese und Endoprothetik gibt es derzeit einen ausgeprägten Trend zu Oberflächenmodifikationen, um bewährte Grund- bzw. Gerüstmaterialien wie Ko-

balt-Chrom- und Titanlegierungen nutzen zu können. Viele Forschungsprojekte zielen dabei auf eine Verbesserung von Biokompatibilität und knöcherner Integration. Die allermeisten Ansätze zur Entwicklung antiinfektiöser Oberflächen stammen hingegen aus der Anwendung zentralvenöser Katheter und anderer Implantate aus Kunststoff. Dabei müssen grundsätzlich 2 Strategien unterschieden werden:

1. die Entwicklung antiadhäsiver Oberflächen durch physikalische und chemische Methoden,
2. die Integration antimikrobieller Wirkstoffe in die Oberflächen.

Antiadhäsive Oberflächen sollen v. a. durch stark hydrophile oder stark hydrophobe Oberflächen bzw. antikoagulatorische Wirkstoffe wie Heparin die Adsorption von Proteinen, Zellen und Bakterien reduzieren [22, 24]. Eine geringere Protein- und Zelladsorption ist jedoch im Knochenlager unerwünscht, um die Integration des Implantates nicht zu gefährden. Günstiger stellt sich somit die Entwicklung bakterizider Oberflächen dar. Neben Antiseptika [6] wurden auch Antibiotika zur antibakteriellen Modifikation von Implantatoberflächen eingesetzt [26].

Antibakterielle Poly-D,L-Laktid-Beschichtung

Polymere erlangen sowohl als Implantatwerkstoffe als auch als Arzneistoffträger

Abb. 3 ▶ **Anhaftung vitaler Bakterien an PTFE-Zylindern, Einfluss verschiedener Antibiotika (Versuchsgruppen s. Tabelle 1)**

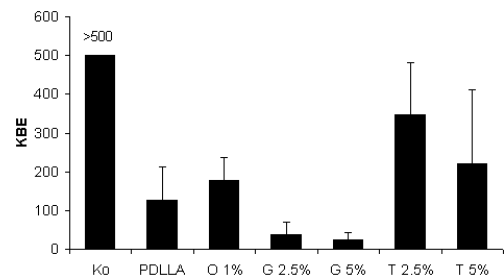
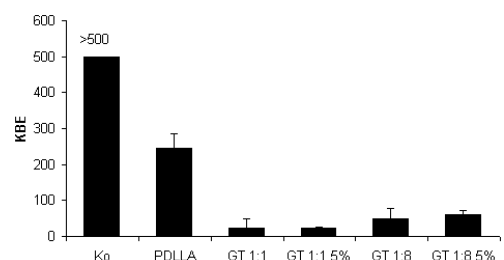


Abb. 4 ▶ **Anhaftung vitaler Bakterien an PTFE-Zylindern, Einfluss verschiedener Antibiotikakombinationen (Versuchsgruppen s. Tabelle 1)**



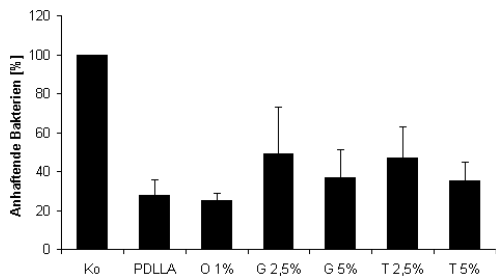


Abb. 5 ◀ Gesamtzahl anhaftender Bakterien an PTFE-Zylindern, Einfluss verschiedener Antibiotika (Tabelle 1)

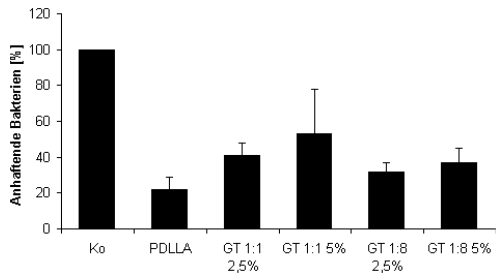


Abb. 6 ◀ Gesamtzahl anhaftender Bakterien an PTFE-Zylindern, Einfluss verschiedener Antibiotikakombinationen (Tabelle 1)

einen immer größeren Stellenwert. Neben biostabilen gibt es auch abbaubare Polymere, welche durch physiologische Prozesse im Körper gespalten werden. Da die meisten bioabbaubaren Polymere über aliphatische α -ständige Ester- oder Anhydridbindungen verfügen, erfolgt der Abbau im Organismus meist durch Hydrolyse. Vorteilhaft ist die konstante Verfügbarkeit von Wasser in allen Weichgeweben, die auch von Patient zu Patient nur geringfügig variiert. Somit sind größere Abweichungen in der Freisetzungskinetik eingearbeiteter Wirkstoffe zwischen unterschiedlichen Organen und verschiedenen Patienten bei diesen Polymeren weitgehend ausgeschlossen [19].

Poly-D,L-Laktid ermöglicht als biodegradierbares und biokompatibles Polymer eine gleichmäßige und stabile Beschichtung medizinischer Implantate. Eingebraute Arzneistoffe werden, wie in der vorliegenden Arbeit anhand von Antibiotika gezeigt, nach einer anfänglichen Freisetzungsspitze kontinuierlich und gleichmäßig über mindestens 3 Tage freigesetzt. Eine gute Biokompatibilität mit Förderung des Knochenwachstums konnte für die Polymerbeschichtung bereits in vivo nachgewiesen werden [27, 28].

In der vorliegenden Arbeit konnte belegt werden, dass bereits das reine PDLLA sowohl die Anhaftung als auch die Vitalität der anhaftenden Bakterien im Vergleich zur unbeschichteten PTFE-Oberfläche deutlich reduziert. Zusätzlich eingearbeitete Antibiotika zeigten in

Abhängigkeit vom jeweiligen Wirkstoff unterschiedliche Ergebnisse.

Ofloxacin hatte keinen Einfluss auf die Bakterienadhäsion und das Wachstum. Dies ist durch die schlechte Löslichkeit von Ofloxacin in Kochsalzlösung und die daraus folgende geringe Konzentration an der Probenoberfläche zu erklären. Während Gentamicin die Mehrzahl der anhaftenden Staphylokokken abtötete, verstärkte Teicoplanin die Adhäsion der Mikroorganismen. Dieses Phänomen wurde bereits beschrieben und betrifft v. a. die lokale Anwendung von Glykopeptidantibiotika in subinhibitorischen Konzentrationen [30]. Glykopeptidantibiotika verändern die Zellwände von Bakterien und können über die Veränderung der physiochemischen Charakteristika auch die Oberflächenadhäsion beeinflussen. Außerdem stellen Glykopeptide wichtige Strukturen in der Vermittlung von Zell-Zell- und Zell-Oberflächen-Interaktionen dar. Durch eine Kombination von Gentamicin und Teicoplanin konnte der bekannte synergistische Effekt gegen die eingesetzten Staphylokokken bestätigt werden [29].

Die Gesamtzahl der anhaftenden lebenden und toten Bakterien war auf den Beschichtungen mit Antibiotika erhöht. Einzige Ausnahme war Ofloxacin, welches sich in wässriger Lösung nur sehr langsam aus dem Polymer löst. Da sich Gentamicin und Teicoplanin nur schwer in organischen Lösungsmitteln lösen, erfolgte die Integration in die Be-

schichtung als kleine Antibiotikapartikel. Dies ist auch ein Grund für die anfänglich hohe Freisetzungsrates, da oberflächlich lokalisierte Partikel ausgewaschen werden, und in der Oberfläche kleine Unregelmäßigkeiten hinterlassen.

Die Oberflächentopographie stellt neben der Oberflächenenergie des Biomaterials den wichtigsten Faktor für die bakterielle Adhäsion dar. Eine Zunahme der Oberflächenrauigkeit fördert die Bakterienanhaftung nicht nur durch eine Vergrößerung der Oberfläche, sondern auch durch Schutz der Bakterien vor Scherkräften. Freigesetzte Antibiotikapartikel können somit durch entstehende Unregelmäßigkeiten in der sonst glatten Polymeroberfläche die Besiedelung durch Bakterien fördern.

Andererseits führte jedoch bereits das reine Polymer zu einer deutlichen Reduktion adhärenter vitaler Bakterien, was nur durch eine bakterizide Wirkung des Polymers selbst bzw. von Polymerbestandteilen erklärt werden kann.

Ausblick

Poly-D,L-Laktid erwies sich als mechanisch stabile, biokompatible und resorbierbare Oberflächenbeschichtung für Biomaterialien zur Erzielung antibakterieller Eigenschaften. Eine Kombination der Poly-laktidbeschichtung mit verschiedenen Wirkstoffen im Sinn einer maßgeschneiderten und multifunktionalen Beschichtung medizinischer Implantate erscheint realisierbar und wird derzeit von der Arbeitsgruppe als neue Möglichkeit zur Verbesserung bewährter Biomaterialien weiter bearbeitet. Untersuchungen mit anderen Bakterienstämmen zur Ausweitung der gewonnenen Ergebnisse sind jedoch notwendig.

Wichtig für den klinischen Einsatz von Implantaten bleibt die Erkenntnis, dass trotz einer Vielzahl in der Entwicklung befindlicher antiseptischer Implantate größter Wert auf eine effektive Infektionsprophylaxe gelegt werden muss. Die Therapie einer etablierten Infektion kann meist erst nach Entnahme des Implantates gelingen. Auch heute behält die 1994 von Nasser [23] geprägte Aussage ihre Gültigkeit:

„prevention remains the single best treatment for infected joint replacements“.

Ein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dana Milatovic für die Unterstützung bei der Durchführung der mikrobiologischen Untersuchungen.

Literatur

- Bauer TW, Schils J (1999) The pathology of total joint arthroplasty. II. Mechanisms of implant failure. *Skeletal Radiol* 28: 483–497
- Bayston R, Rodgers J (1990) Production of extra-cellular slime by *Staphylococcus epidermidis* during stationary phase of growth: its association with adherence to implantable devices. *J Clin Pathol* 43: 866–870
- Bengtson S, Knutson K (1991) The infected knee arthroplasty. A 6-year follow-up of 357 cases. *Acta Orthop Scand* 62: 301–311
- Christensen GD, Baldassarri L, Simpson WA (1995) Methods for studying microbial colonization of plastics. *Methods Enzymol* 253: 477–500
- Darouiche RO, Dhir A, Miller AJ, Landon GC, Raad II, Musher DM (1994) Vancomycin penetration into biofilm covering infected prostheses and effect on bacteria. *J Infect Dis* 170: 720–723
- Darouiche RO, Green G, Mansouri MD (1998) Antimicrobial activity of antiseptic-coated orthopaedic devices. *Int J Antimicrob Agents* 10: 83–86
- Dunne WM Jr, Mason EO Jr, Kaplan SL (1993) Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2522–2526
- Eiff C von, Heilmann C, Peters G (1998) New aspects on staphylococcal infections associated with orthopaedic implants. *Hip International* 8: 1–9
- Esposito M, Hirsch J, Lekholm U, Thomsen P (1999) Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14: 473–490
- Garberina MJ, Fitch RD, Hoffmann ED, Hardaker WT, Vail TP, Scully SP (2001) Knee arthrodesis with circular external fixation. *Clin Orthop* 382: 168–178
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM (1988) Cdc Definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 16: 128–140
- Gollwitzer H, Ibrahim K, Meyer H, Mittelmeier W, Busch R, Stemberger A (in press) Antibacterial poly-(D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology. *J Antimicrob Chemother*
- Green SA (1983) Complications of external skeletal fixation. *Clin Orthop* 180: 109–116
- Gristina AG (1987) Biomaterial-centered infection—microbial adhesion versus tissue integration. *Science* 237: 1588–1595
- Gristina AG (1994) Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop* 298: 106–118
- Hench LL, Polak JM (2002) Third-generation biomedical materials. *Science* 295: 1014–1017
- Herrmann R, Schmidmaier G, Markl B, Resch A, Hahnel I, Stemberger A, Alt E (1999) Anti-thrombogenic coating of stents using a biodegradable drug delivery technology. *Thromb Haemostasis* 82: 51–57
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG (1992) Cdc definitions of nosocomial surgical site infections, 1992—a modification of cdc definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control* 20: 271–274
- Kohn J, Langer R (1996) Bioresorbable and bioerodable materials. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE (eds) *Biomaterials science*. Academic Press, San Diego, pp 64–73
- Kramhott M, Bodtker S, Carlsen A (1994) Outcome of infected total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 9: 617–621
- Maki DG, Weise CE, Sarafin HW (1977) A semi-quantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 296: 1305–1309
- Mermel LA, Stolz SM, Maki DG (1993) Surface antimicrobial activity of heparin-bonded and antiseptic-impregnated vascular catheters. *J Infect Dis* 167: 920–924
- Nasser S (1994) The incidence of sepsis after total hip replacement arthroplasty. *Semin Arthroplasty* 5: 153–159
- Olsson J, Heijde Y van der, Holmberg K (1992) Plaque formation in vivo and bacterial attachment in vitro on permanently hydrophobic and hydrophilic surfaces. *Caries Res* 26: 428–433
- Perdreau-Remington F, Stefanik D, Peters G, Ludwig C, Rutt J, Wenzel R, Pulverer G (1996) A four-year prospective study on microbial ecology of explanted prosthetic hips in 52 patients with “aseptic” prosthetic joint loosening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 15: 160–165
- Raad I, Darouiche R, Dupuis J, AbiSaid D, Gabrielli A, Hachem R, Wall M, Harris R, Jones J, Buzaid A, Robertson C, Shenaq S, Curling P, Burke T, Ericsson C, Greenberg S, Hanania N, Yosher D, Gibson D, Reardon M, Reardon P, Darnule T, Mansouri M, Rolston K, Whimbey E, Bivins C, Huringa A, Price K, Safar H (1997) Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections—a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 127: 267–274
- Schmidmaier G, Wildemann B, Bail H, Lucke M, Fuchs T, Stemberger A, Flyvbjerg A, Haas NP, Raschke M (2001) Local application of growth factors (insulin-like growth factor-1 and transforming growth factor-beta1) from a biodegradable poly(D,L-lactide) coating of osteosynthetic implants accelerates fracture healing in rats. *Bone* 28: 341–350
- Schmidmaier G, Wildemann B, Cromme F, Kandziora F, Haas NP, Raschke M (2002) Bone morphogenetic protein-2 coating of titanium implants increases biomechanical strength and accelerates bone remodeling in fracture treatment: a biomechanical and histological study in rats. *Bone* 30: 816–822
- Shanson DC, Tadayon M (1986) Activity of teicoplanin compared with vancomycin alone, and combined with gentamicin, against penicillin tolerant viridans streptococci and enterococci causing endocarditis. *J Hosp Infect [Suppl A]* 7: 65–72
- Wilcox MH, Finch RG, Smith DG, Williams P, Denyer SP (1991) Effects of carbon dioxide and sub-lethal levels of antibiotics on adherence of coagulase-negative staphylococci to polystyrene and silicone rubber. *J Antimicrob Chemother* 27: 577–587

B. Grabein

Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, LMU München

Therapeutische Besonderheiten bei MRSA-Infektionen

Autor hat kein Manuskript eingereicht