Hahnenklee-Symposion 1983

Perioperative Antibiotika-Anwendung

8.–9. Juni 1983

Herausgegeben von D. Adam, G. Linzenmeier, E. Struck und H. Schönfeld

EDITIONES ‹ROCHE›

From Personal files of DH Wittmann

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.
Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder anderem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

© 1983, Editiones ‹Roche›, Basel,
Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen

Satz, Druck und Einband: Mayr Miesbach Druckerei und Verlag GmbH

ISBN 3-88878-016-0

From Personal files of DH Wittmann

Furcht vor infektiösen Komplikationen eine Prophylaxe bei jeder Art von operativem Eingriff erfolgen soll.

Die Möglichkeiten und Grenzen der perioperativen Anwendung von Antibiotika zu erkennen und festzulegen, ist das Ziel von Hahnenklee 1983.

H. SCHÖNFELD

From Personal files of DH Wittmann

Grenzen der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Knochen- und Gelenk-Chirurgie

D. Berghoff und D. H. Wittmann

Ist die perioperative Antibiotikaprophylaxe bei der Behandlung von Luxationen und offenen Frakturen indiziert oder nicht? Zur Erörterung dieser Frage möchte ich an den Einführungsvortrag von Herrn Adam anknüpfen.

Auch heute wird bei den Chirurgen häufig noch von einer »Prophylaxe« gesprochen, obwohl nach der Operation ein Antibiotikum eingesetzt wird (Tab. 1).

Diese Tabelle zeigt eine Klassifizierung der Prophylaxetypen. Typ 1 bei der Malaria: Das Antibiotikum wird vor der Infektgefährdung, während der Infektgefährdung und auch danach gegeben. Dieser Fall ist Ihnen allen bekannt. Der Typ 2 umfaßt die Infektionsverhinderung durch endogene Erreger, zum Beispiel im Urogenitaltrakt durch Fäkalflora – eine permanente Infektionsquelle. Der 3. Typ sticht davon ab: Die Verhinderung von Infektionen durch Erreger in normalerweise sterilen Geweben. Der Unterschied besteht darin, daß der Keim bereits im Gewebe ist, wenn das Antibiotikum mit seiner Abwehrtätigkeit beginnt.

Dieser Punkt ist deshalb eigentlich nicht als »Prophylaxe« zu definieren, sondern als »Frühtherapie«, wie ganz klar herausgestellt werden muß.

Die entscheidenden Untersuchungen zur Klärung dieser Frage wurden bereits 1961 von John Burke durchgeführt (Abb. 1). Er konnte im Tierversuch nachweisen, daß der Zeitpunkt der Gabe eines Antibiotikums das entscheidende Kriterium für die Wirksamkeit ist, nicht das Antibiotikum selbst. Er hat Tiere mit Staphylokokken infiziert und konnte nachweisen, daß sich bei der Gabe des Antibiotikums systemisch vor Infektsetzung ein sehr guter therapeutischer Effekt nachweisen ließ,

Tabelle 1. Was wird allgemein unter dem Terminus Prophylaxe verstanden?

1. Infektionsverhinderung durch exogene Erreger. Typ: Malaria
2. Infektionsverhinderung durch endogene Erreger. Typ: UTI durch Fäkalflora
3. Infektionsverhinderung durch Erreger in normalerweise sterilen Lokalisationen
   Typ: Darmperforation, offene Thorax/Bauch-Traumen, offene Frakturen

zu 3: Besser: Frühtherapie

From Personal files of DH Wittmann

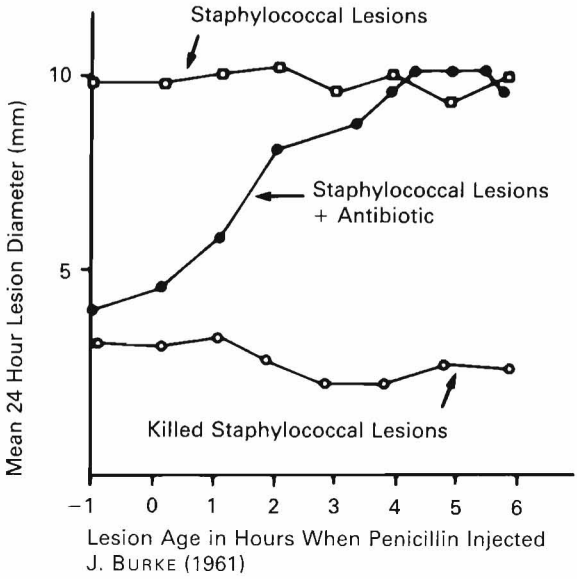

Abbildung 1.

während bei der Gabe des Antibiotikums drei Stunden nach Infektsetzung sich diese Kurve fast derjenigen der unbehandelten Tiere nähert.

Diese Erkenntnis, die in der Folgezeit durch zahlreiche klinische Studien bestätigt wurde, die insbesondere im Bereich der Dickdarmchirurgie zur einwandfreien Indikation für eine perioperative Prophylaxe geführt hat, ist vielleicht am deutlichsten in einer Arbeit von STONE zu zeigen (Tab. 2).

100 Gallenpatienten erhielten postoperativ ein Antibiotikum. Sie hatten eine Infektionsrate von 9%; bei präoperativer Gabe waren es 2%. Weiterhin zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der postoperativ behandelten Gruppe und der unbehandelten Gruppe.

TABELLE 2. Gallenwegsinfektionen

Behandlung mit Cefazolin	Wundinfektionen in %
Beginn präoperativ	2
Beginn postoperativ	9
Keine	11

STONE, H. H.; Ann. Surg., *184*, 443 (1976).

From Personal files of DH Wittmann

TABELLE 3. Welche Bakterien sind für die Infektionen nach offenen Frakturen verantwortlich?

Straßenkeime? Hospitalkeime?

TABELLE 4. Frakturstudie des Allgemeinen Krankenhauses Altona 1980/1981

Positiver Keimbefund in den Frakturwunden bei Krankenhauseinlieferung: 47/55 = 85%

Wenn man also das Antibiotikum postoperativ gibt, handelt es sich um eine Frühtherapie mit fraglichem Effekt. Unter diesem Gesichtspunkt ist eine antibiotische Prophylaxe für Knochenoperationen bei offenen Frakturen von der reinen Theorie her nicht indiziert.

Den Begriff »Prophylaxe« muß man in der Unfallchirurgie deshalb differenzierter sehen. Wir haben uns gefragt: Welche Erreger sind eigentlich überhaupt verantwortlich für die Knocheninfektion nach der Frakturbehandlung (Tab. 3)?

Es ist entscheidend, ob es die Straßenkeime oder Hospitalkeime sind, die erst durch die Manipulation bei der Operation in das Gewebe hineingetragen werden, oder ob es Straßenkeime sind, die in irgendwelchen Weichteiltaschen sitzen und dann durch die Manipulation unter der Operation an den Knochen gelangen.

Zur Klärung dieser Frage haben wir in unserem Hause an insgesamt 55 Patienten initial einen Wundabstrich genommen (Tab. 4). Es waren zweit- und drittgradig offene Unterschenkelfrakturen. Diese Untersuchung wurde 1980 durchgeführt, um das Erregerspektrum der bei uns eingelieferten offenen Frakturen zu klären. Wir hatten in 85% der Fälle einen Keimnachweis und fanden ein Keimspektrum, das Sie hier aufgeschlüsselt sehen.

Auffallend, wenn auch erklärlich, ist der hohe Anteil von Staphylococcus epidermidis. Ebenfalls auffallend ist der extrem niedrige Anteil von Staphylococcus aureus. Dieses Keimspektrum ist größtenteils außerordentlich gut auf Penicillin G empfindlich. Es sind Straßenkeime (Tab. 5).

Das Keimspektrum bei den initial nachgewiesenen Erregern unterscheidet sich von dem der eingetretenen Infekte ganz erheblich (Tab. 6). Sie sehen den Staphylococcus aureus mit 42% an der Spitze. Es kommen E. coli mit immerhin 17% als Fäkalkeim hinzu, ebenfalls die anaeroben

From Personal files of DH Wittmann

TABELLE 5. Frakturstudie des Allgemeinen Krankenhauses Altona 1980. Initial aus den Wunden. Isolierte Keime bei offenen Frakturen II° + III°

Staph. epidermidis	13/23	57%
Bazillus sp.	7/23	30%
Acinetobacter sp.	4/23	17%
P. aeruginosa	3/23	13%
Streptococcus (A-Häm.)	3/23	13%
Enterokokken	2/23	9%
Corynebacterium sp.	2/23	9%
Staph. aureus	1/23	4%
Achromobacter sp.	1/23	4%
Alcaligenes sp.	1/23	4%
Aeromonas sp.	1/23	4%

TABELLE 6. Erregerspektrum bei 86 Knochen- und Gelenksinfektionen 1978–1980 Allgemeines Krankenhaus Altona

Aerobier	138	
Staph. aureus	36	42%
Staph. epidermidis	25	29%
Streptococcus sp. (ohne sf)	16	19%
E. coli	15	17%
Pseudomonas aeruginosa	14	16%
Streptococcus faecalis	9	10%
Corynebacterium sp.	6	7%
Proteus sp.	5	6%
Klebsiella sp.	4	5%
Enterobacter sp.	4	5%
Acinetobacter sp.	3	3%
Bacillus sp.	1	1%
Anaerobier	17	
Peptococcus sp.	7	8%
Peptostreptococcus sp.	4	5%
Bacteroides sp.	4	5%
Propionibacterium sp.	1	1%
Microaerophile strept.	1	1%
Clostridium perf. Typ A	1	1%
Insgesamt	155	

From Personal files of DH Wittmann

TABELLE 7. Eine prospektive Studie mit 581 offenen Frakturen.

Section Orthopedic Surgery, University Southern California, Los Angeles Quelle: South Med. J. 70, 1: 46–48, 1977
Positiver Keimbefund in den Frakturwunden bei Einlieferung: 62,1% n = 581

Kokken. Das nicht vergleichbare Erregerspektrum der tatsächlich eingetretenen Infekte mit den Straßenkeimen ist möglicherweise auf methodische Fehler zurückzuführen, die vorhin auch schon angesprochen wurden: Transportmedium usw. Es ist auch sehr schwierig, bei offenen Frakturen in alle Wundtaschen hineinzukommen und die Keime zu erfassen. Aber wir hatten, wie gesagt, eine sehr hohe Ausbeute bei der Entnahme.

Vergleicht man das nun mit der Literatur (Tab. 7), so wird zum Beispiel in der PATZAKIS-Studie mit einem Keimnachweis von immerhin 62,1% bei 581 Fällen von einer sehr guten Korrelation zwischen Straßenkeim und tatsächlichem Infektkeim gesprochen.

PATZAKIS behandelte nach diesem Schema »prophylaktisch« seine Patienten (Tab. 8). Er behandelte bei 310 Patienten mit offenen Frakturen die erste Gruppe mit Penicillin und Streptomycin. Die zweite Gruppe erhielt Cephalotin, die dritte Gruppe Placebo. Während die Infektionsrate in der Placebo-Gruppe bei 13,9% lag, lag die Infektionsquote in der

TABELLE 8. *Studie:* offen, kontrolliert, randomisiert?

Auswahlkriterien	310 Patienten mit offenen Frakturen keine Einteilung		
Antibiotika	Gruppe I Gruppe II Gruppe III	Penicillin + Streptomycin Cephalotin Placebo	
Bakteriologische Kontrolle	Ja, Korrelation zu den Primärkeimen		
Infektionsraten	Gruppe I Gruppe II Gruppe III	9,7% 2,3% 13,9%	ns signifikant
Quelle	PATZAKIS, M. J., et al. J. Bone & Joint Surg. *56*, 532–541 (1977)		

From Personal files of DH Wittmann

TABELLE 9.

1. Traumatisierungsgrad
2. unzureichende Stabilität
3. Wirkungslosigkeit-Antibiotika

TABELLE 10. Zweit- und drittgradig offene Unterschenkelfrakturen, n = 86, Allgemeines Krankenhaus Altona 1973–1977

	Primär-Operation		Sekundär-Operation	
	n	%	n	%
	71	63	15	17
PP	56	79	9	60
PS	15	21	6	40
Osteitis	(7)	(10)	(1)	(7)

zweiten Gruppe nur bei 2,3%, in der ersten Gruppe bei 9,7%. Der Unterschied zwischen der dritten und der zweiten Gruppe, also zwischen Cephalotin und Placebo, ist signifikant in dieser Studie.

Wenn man die Arbeit genauer analysiert, stellt man fest, daß sich dieses auf Wund- und nicht auf die Knocheninfektionen bezieht. In der Arbeit wird dann näher ausgeführt, daß die Knocheninfektionsrate nicht statistisch signifikante Unterschiede zeigte. Dasselbe gilt für die Arbeit von TSCHERNE, der mit Cephalozin seine »Prophylaxe« betrieb und ebenfalls einen Unterschied zwischen den prophylaktisch behandelten Gruppen und den anderen Gruppen nur in bezug auf die Wundinfektionsraten nachweisen konnte.

Da die Infektraten sehr gering sind und der Nachweis des Nutzens einer »Prophylaxe« folglich sehr schwierig ist, da auch andere Faktoren hinzukommen, die einen Infekt bei offenen Frakturen angehen lassen oder nicht, muß man sich darüber noch näher Gedanken machen (Tab. 9). Erstens ist für das Angehen eines Infekts der Traumatisierungsgrad entscheidend. Deshalb werden die Frakturen in drei Klassen eingeteilt: Eine drittgradig offene Fraktur ist wesentlich infektgefährdeter – die Infektraten liegen um 40% – als eine Fraktur ersten Grades, die praktisch als geschlossene Fraktur zu betrachten ist.

Der zweite wichtige Punkt für das Angehen eines Infektes ist die Qualität der operativen Versorgung. Ist die Fraktur stabil versorgt, so ist die Infektionsrate nachgewiesenermaßen niedriger. Bei unzureichender Stabili-

From Personal files of DH Wittmann

Tabelle 11. Postprimäre Osteitis: S. B., 26 J.

Diagnose	Erstgradig offene Unterschenkelfraktur
Therapie	primäre Osteosynthese
Komplikation	Refraktur
Verlauf	äußere Spanner, Spongiosaplastik,
	Sepsis, Osteitis
	Pseudomonas sp.
	Heilung nach Absetzen d. Antibiotika
Hospitalisation	10 Monate
Gesamtbehandlung	20 Monate
Problem	Sekundärtraumatisierung d. Refraktur
	Penicillinprophylaxe nicht wirksam

tät kommt es sehr häufig zur Infektion, wie ich das nachher noch an einem Fallbeispiel zeigen werde.

Die dritte Frage lautet: Wie hoch muß man ein Antibiotikum dosieren und wo ist ein Antibiotikum am Knochen wirkungslos?

Wir haben, um diese Frage abzuklären, eine Studie im Allgemeinen Krankenhaus Altona begonnen (Tab. 10). In dieser Studie wurden zweit- und drittgradig offene Unterschenkelfrakturen mit einer prophylaktischen Antibiotikagabe bei Ankunft in der Klinik behandelt. Wurde eine Operation primär durchgeführt, hatten wir leider in 21% der Fälle einen Wundinfekt. Bei den sekundären Operationen waren es 40% – in 6 Fällen von 15. Von den ersten 21% bei den primären Operationen, die eigentlich ein besseres Ergebnis haben sollten, hatten wir aber in 10 Fällen eine Osteitis, während wir bei den sekundären Operationen nur einen einzigen Fall mit einer Osteitis hinnehmen mußten.

Da die Zahl von 86 Fällen zu niedrig ist, um eine echte Aussage treffen zu können, die Ergebnisse andererseits sehr widersprüchlich sind, muß darauf hingewiesen werden, daß hier sehr große Zahlen erforderlich sind, um eine aussagefähige Studie durchzuführen.

Das Problem der sekundären Traumatisierung möchte ich Ihnen an dem Fall eines Patienten vorführen (Tab. 11). Es handelt sich um einen 26jährigen Mann, der mit einer erstgradig offenen Unterschenkelfraktur primär osteosynthetisiert wurde. Es kam zum Plattenbruch, weil der Patient zu früh belastete. Nach diesem Plattenbruch entwickelte sich ein Pseudomonasinfekt, der erst ausheilte, nachdem die Fraktur durchbaut war, und das ohne weitere zusätzliche antimikrobielle Therapie. Es wurde zwar in diesem Fall am Anfang versucht, mit einer Chemotherapie eine

From Personal files of DH Wittmann

Heilung zu erreichen. Der Infekt heilte jedoch erst aus, nachdem der Knochen durchbaut war. Die Gesamtbehandlungszeit betrug 20 Monate.

Das zweite Beispiel betrifft einen 30jährigen Mann (Tab. 12). Die zweitgradig offene Unterschenkelfraktur dieses Patienten wurde außerhalb unserer Klinik erst 10 Stunden nach der Infektsetzung operiert. Es kam zu einem primären Staphylococcus aureus-Infekt, der zur Materialentfernung zwang, auch weil die Osteosynthese nicht stabil war. Es entwickelte sich der genannte Infekt, der im Blut und im Knochen nachweisbar war.

Wir haben dann Gentamicin-Palacos-Ketten implantiert. Dennoch kam es nicht zur Ausheilung, sondern es entwickelte sich in dem entsprechenden Bereich eine Infektpseudoarthrose. Wir konnten später bei großzügiger Resektion der angrenzenden Knochenteile nach Entnahme der Gentamicin-Palacos-Ketten nachweisen, daß die Staphylococcus aureus-Keime im Bereich der Gentamicin-Palacos-Ketten Gentamicin-resistent geworden waren. Dieser Unterschenkel heilte erst aus, nachdem durch äußere Spanner die Fraktur auf Abstand gehalten und unter systemischer antibiotischer Therapie abgewartet wurde, bis der Weichteilmantel und die Weichteile infektfrei waren. Dann wurde mit einer großzügigen Spongiosaplastik der resezierten Knochen – fast der gesamte Unterschenkel – wieder aufgebaut. Die Gesamtbehandlungszeit betrug 96 Monate. Die Hospitalisierungszeit betrug 24 Monate.

Tabelle 12. Sekundäre Osteitis: W. R., 30 J.

Diagnose	Zweitgradig offene Unterschenkelfraktur
Therapie	primäre Osteosynthese nach 10 Stunden
Verlauf	Plattenbruch-Instabilität
Komplikation	Sepsis, Osteitis
	Staph. aureus
	Palacoskugelpseudarthrose
	Staph. aur.-Resistenz gegen Refobacin
	Reverplattung-Resepsis
	Tibiateilresektion, äußere Spanner
	Spongiosaplastik, Antibiotikadauertherapie
Hospitalisation	24 Monate
Gesamtbehandlung	96 Monate
Problem	Instabilität
	Palacoskugelpseudarthrose
	Penicillinprophylaxe nicht wirksam
	Resistenz v. Staph. aur. gegen Gentamicin

From Personal files of DH Wittmann

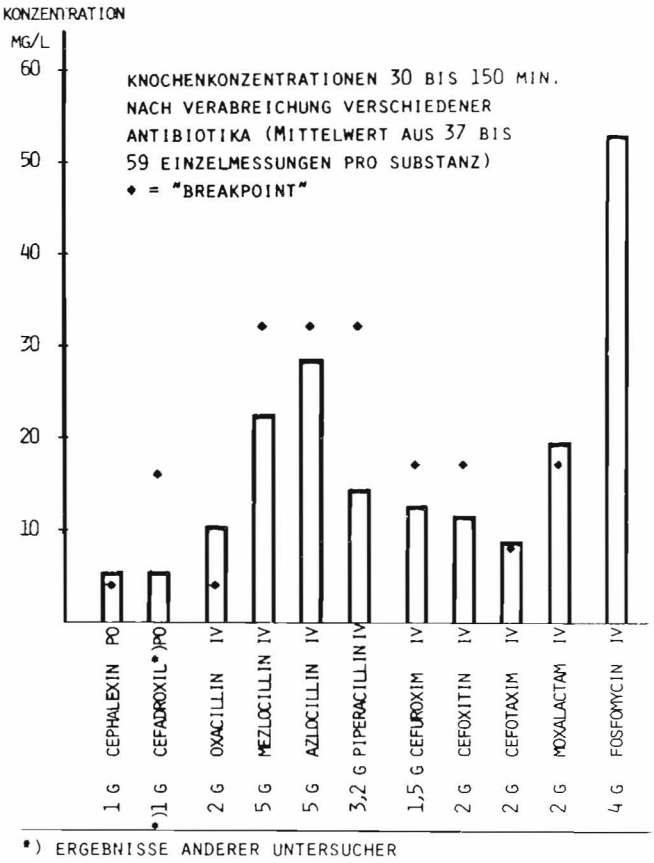

Abbildung 2.

Ein weiteres Problem der Prophylaxe bei orthopädischen Operationen bilden die in vivo erreichbaren Knochenkonzentrationen, die, wie auf der Abbildung 2 dargestellt, zumeist unter dem entsprechenden »breakpoint« des Antibiotikums liegen.

In diesem Zusammenhang ist kurz darauf hinzuweisen, daß der Knochen aus anorganischem und organischem Material besteht und sich das Antibiotikum vorwiegend im organischen Anteil befindet, folglich die Antibiotikakonzentration im Knochen fast die Hälfte der normalen im Gewebe zu messenden Konzentrationen beträgt. Hinzu kommt, daß die Apatitkristalle, also die anorganischen Anteile, quasi wie Fremdkörper einen für die

From Personal files of DH Wittmann

TABELLE 13. *Studie:* doppelblind, prospektiv, randomisiert

Auswahlkriterien	
1591 elektive orthopädische Operationen	
Antibiotika	
verschiedene intraoperativ	Gruppe I
Placebo	Gruppe II
Wundinfektionsraten	
Gruppe I 2,8%	Gruppe II 5%
Literatur	
South. Med. J. 70, 1: 50–55, 1978	

Keime sehr guten Halt bieten, so daß sich die Infektionen dort stabilisieren können.

Daher müßten von der Pharmaindustrie Daten erarbeitet werden, um den breakpoint der Antibiotika in den Knochen besser bestimmen und von da aus zu exakteren Dosierungsempfehlungen kommen zu können.

Die Infektionsprophylaxe bei geschlossenen Frakturen und orthopädischen Operationen ist an 1591 elektiven orthopädischen Operationen überprüft worden (Tab. 13). Das Wundinfektionsrisiko war 2,8%, falls perioperativ ein Antibiotikum gegeben wurde. Das Wundinfektionsrisiko der Placebo-Gruppe betrug 5%. Die Ergebnisse bezogen sich aber ebenfalls auf Weichteilinfekte. Es wurden also zum Beispiel Wunddehiszenzen, Blasen usw. mitgerechnet. Bei Vergleich der daraus folgenden Knocheninfektionen war kein statistisch signifikantes Ergebnis nachweisbar.

Zusammenfassend kann man zur Frage der Infektverhütung bei knochenorthopädischen Frakturen sagen, daß eine einwandfreie Infektverhütung zu erreichen ist durch eine sachgemäße, wenig traumatisierende, möglichst schnelle Operationstechnik, die zu einer stabilen Osteosynthese führt, also durch rein mechanische Maßnahmen. Dieses scheint der

TABELLE 14. Ist die Verminderung des Infektionsrisikos nach offenen Frakturen möglich?

Ja. Durch die sachgemäße Durchführung operationstechnischer Prinzipien.

Ja? Durch die Gabe von wirksamen, in die infektionsgefährdeten Gewebe penetrierende Antibiotika

Jedoch:

Diese Frage kann nur durch prospektiv randomisierte Studien an großen Fallzahlen gelöst werden. Hierzu ist die kooperative Zusammenarbeit mehrerer Zentren notwendig.

From Personal files of DH Wittmann

entscheidende Punkt zu sein. Er läßt sich aus ethischen Gründen nicht in einer randomisierten Doppelblindstudie überprüfen (Tab. 14).

Die zweite Frage, ob durch die Gabe von wirksamen, die Infektion vermeidenden Antibiotika eine Senkung der schicksalhaften Osteitisfälle erreicht werden kann, ist, obwohl es sich bei unserer Klinik um ein Schwerpunktkrankenhaus handelt, an unserem Krankengut nicht abzuklären. Hierzu wäre eine Großstudie mehrerer Zentren erforderlich.

Diskussion

LINZENMEIER: Es gibt zum Thema der perioperativen Antibiotikaprophylaxe in der Knochen- und Gelenkchirurgie dicke Bücher. Gerade vor wenigen Tagen rief mich jemand aus der Gruppe um REHN oder HIERHOLZER an und fragte: Woran liegt es eigentlich, daß der Staphylococcus aureus zumindest primär der Erreger der Osteomyelitis ist? Was machen eigentlich die Straßenkeime? Die Arbeiten aus Südafrika kannte er leider nicht.

Wir dürfen nicht vergessen, daß es außer Hospitalkeimen und Straßenkeimen auch die Eigenflora des Patienten gibt. Der Patient hat zu 30–50% Staphylokokken in der Nase. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, daß einige Patienten dieselben Stämme in der Nase hatten wie im erkrankten Knochen. Ist das nun vom Knochen in die Nase gegangen oder umgekehrt? Das wissen wir natürlich nicht. Die Aussicht, sich mit eigenen Staphylokokken, auch wenn nicht sehr viele da sind, bei der Verletzung, gerade einer offenen Fraktur, zu infizieren, ist sicher gegeben.

PULVERER: Ich darf einen nomenklatorischen Einwand machen. Der Staphylococcus epidermidis ist kein Straßenkeim. Die Staphylokokken gehören zur normalen Flora von Mensch und Tier. In der Umwelt von Mensch und Tier können sie nur gewisse Zeit überleben. Es ist kein Straßenkeim.

BERGHOFF: Wir haben als »Straßenkeime« klassifiziert, was wir primär in den Wunden gefunden haben.

LINZENMEIER: Das sollte man schon unterscheiden, auch wenn es der betreffende Autor so gesagt hat. Es ist interessant, daß diese Keime für die primäre Osteomyelitis nach einer Verletzung – natürlich sekundär – keine Rolle spielen.

Welche Antibiotika sind knochengängig? Wir haben selber viele Knochen bei −190° (Stickstoff) weichbekommen. Daraus kann man die

From Personal files of DH Wittmann

Konzentration von Antibiotika bestimmen. Beim Cephalotin ist die Knochenkonzentration mit wenigen µg/ml noch nicht einmal über dem »breakpoint«, den wir für E. coli verlangen. Bei den Staphylokokken geht es gerade noch.

Dann kommt die Frage: Was messen wir eigentlich im Knochen? Darüber gibt es auch Streit, weil man den Blutanteil »abziehen« muß. Aminoglykoside sind ganz schlecht vorhanden; gut enthalten sind Lincomycin, Erythromycin und Fusidinsäure. Aber sie wirken ja nur gegen Staphylokokken, nicht gegen die gramnegativen Keime. Ich glaube, die Chemotherapie ist hier ein milder Zusatz zu der viel wichtigeren sachgemäßen chirurgischen Versorgung.

ADAM: Dazu kann ich Ihnen die Untersuchung in Form einer Tabelle 1 von WITTMANN zeigen.

LINZENMEIER: Ist es Spongiosa, ist es Compacta? Meistens sind es Hüftköpfe, oder?

ADAM: Das Material wurde als Stanzzylinder gewonnen.

LINZENMEIER: Die Hüftköpfe sind ein schlechtes Beispiel, weil sie nicht mehr viel »taugen«.

BERGHOFF: Bei der Entnahme wird besonders Spongiosa genommen, die nicht blutverschmiert ist.

ADAM: Es wurden von den Cephalosporinen jeweils 2 g i.v. gegeben, von Cefuroxim 1,5 g. Nach 60 Minuten waren vernünftige, wirksame Spiegel vorhanden. Es handelt sich um relativ große Patientenzahlen. Das geht selbstverständlich viel besser hinein als die alten Substanzen. Bei den älteren Cephalosporinen war nur das Cefradin das einzige, das einigerma-

TABELLE 1. Wirkstoffkonzentrationen verschiedener Cephalosporine im organischen Knochen (nach WITTMANN)

Antibiotikum	n	Dosis (i.v.)	Durchschnittliche Knochenkonzentration (µg/ml) nach 1 Stunde	nach 2 Stunden
Cefoperazon	16	2 g	39,7	32,8
Ceftriaxon	9	2 g	33,2	33,1
Ceftazidim	18	2 g	31,1	23,4
Lamoxactam	10	2 g	19,4	19,1
Cefuroxim	48	1,5 g	15,0	8,5
Cefoxitin	37	2 g	9,8	8,6
Cefotaxim	38	2 g	8,4	5,7

From Personal files of DH Wittmann

TABELLE 2. Geometrischer Mittelwert der Knochenkonzentrationen in mg/l nach i.v. Bolusinjektion von 6 β-Lactam Antibiotika

Antibiotikum		Knochenkonzentration nach 1 Stunde			Knochenkonzentration nach 2 Stunden		
		N	$\bar{X}$	SD	N	$\bar{X}$	SD
Cefoperazon	2 g i.v.	16	39,7	1,29	12	32,8	1,20
Ceftriaxon	2 g i.v.	9	33,2	1,47	9	33,1	1,47
Ceftazidim	2 g i.v.	18	31,1	1,49	30	23,4	1,37
Lamoxactam	2 g i.v.	10	19,4	1,43	10	19,1	1,16
Cefuroxim	1,5 g i.v.	48	15,0	2,27	26	8,5	2,24
Cefoxitin	2 g i.v.	37	9,8	1,80	16	8,6	2,19
Cefotaxim	2 g i.v.	38	8,4	2,22	41	5,7	2,75

ßen diffundierte. Alle anderen Cephalosporine gehen relativ schlecht hinein. Die Cefotaximwerte liegen am niedrigsten, weil es metabolisiert wird.

SCHÖNFELD: Wir haben das durch die Ergebnisse mit Ceftriaxon ergänzt. Die Tabelle 2 stammt auch von Herrn WITTMANN.

Da zeigt sich, daß die Konzentrationen sehr viel länger in der Höhe bleiben, nämlich bei 33 µg/ml, während sie bei den anderen Substanzen schneller absinken.

ADAM: Das paßt auch zu dem, was wir in anderen Gewebearten gefunden haben. Ceftriaxon bleibt relativ lange im Gewebe.

SONNTAG: Kann man etwas über die Varianz der Einzelergebnisse erfahren?

ADAM: Das schwankt immer um 25%, hängt von der Dosis und vom Gewicht des Patienten in Relation zur Dosis ab. Aus Einfachheitsgründen sind hier keine Korrekturen angegeben. Die Konzentrationen liegen aber immer im wirksamen Bereich.

SIETZEN: Ich habe zunächst eine Frage an Herrn ADAM. Meinen Sie, daß in diesem Fall die bessere, höhere Knochenkonzentration die schlechtere Staphylokokken-Wirksamkeit dieser neueren Substanzen kompensieren könnte?

ADAM: Cefoxitin und Cefotiam gehen beide auch sehr gut ins Gewebe.

SIETZEN: Dann habe ich noch eine Frage an den Referenten. Uns machen gelegentlich die Spätinfektionen nach der Fixation mit dem Fixateur externe, mit Platten usw. Sorge. Dann kommt Pseudomonas. Das ist zwar nicht häufig, aber wenn Pseudomonas kommt, sind es schwierige Fälle.

From Personal files of DH Wittmann

BERGHOFF: Solche Fälle habe ich Ihnen ja vorgestellt. Das sind in unseren Augen Probleme der sekundären Traumatisierung oder in erster Linie der Endstabilität. Es ist also bei solchen Frakturen unabdingbar, ein Reiben der Bruchenden aufeinander zu vermeiden. Wir glauben, daß auch durch Mikrobewegungen feinste Partikelchen von Apatit abgesprengt und fortwährend neue Nekrosen gebildet werden, die die Infektion unterhalten. In unserem Krankengut sind 10% der Knocheninfektionen durch P. aeruginosa verursacht.

SIETZEN: Das Merkwürdige ist: Wir sehen Pseudomonas aeruginosa-Infektionen, aber wenig Enterobacteriaceen. Serratia kennen wir überhaupt nicht. Es kreist immer wieder um diesen Keim.

From Personal files of DU Wittmann