Orthopäde 2018 · 47:10–23
<https://doi.org/10.1007/s00132-017-3505-4>
 Online publiziert: 14. Dezember 2017
 © Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K.-D. Kühn¹ · C. Berberich² · H. Bösebeck²

¹ Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

² Heraeus Medical GmbH, Wehrheim, Deutschland

Knochenersatzwerkstoffe als lokale Wirkstoffträger

Aktueller Stand bei Ersatzstoffen verschiedenen Ursprungs

Autogenes Knochenmaterial gilt immer noch als Goldstandard. Ist allerdings Knochenmaterial nicht ausreichend vorhanden, kommen Knochenersatzwerkstoffe zum Einsatz. Sie bestehen aus den verschiedensten Materialien und haben den Vorteil, dass sie mit Wirkstoffen wie Antibiotika beladen werden können. Dieser Artikel informiert über die Anwendungsmöglichkeiten der verschiedenen Materialien und Wirkstoffe sowie über die rechtlichen Fallstricke.

Einleitung

Trotz systemischer Antibiotikaphylaxe und Operationen unter Laminar-Flow-Einrichtungen ist das Risiko von Infektionen beim Einsatz von Knochenchips ohne Zusatz von lokalen Antibiotika erhöht. [86]. Besonders in der Tumorchirurgie sind bei der Überbrückung sehr großer Defekte relativ hohe Infektionsraten beschrieben worden [6].

Pfannen- [72] und Femurrekonstruktionen mittels der Technik des Impactation Grafting [31] können in Bezug auf Infektionen kritisch sein, da bei der erneuten Operation der knöchernen Unterbau sowie zusätzliches Knochenmaterial entfernt werden muss. Im speziellen Fall eines Knocheninfekts wird von einer Rekonstruktion mit Knochenchips in der Regel abgeraten, weil von einer klassischen Sequestersituation ausgegangen werden muss [25].

Bei Augmentationen können je nach klinischer Situation sowohl Polymethylmethacrylat (PMMA)-Zemente als auch Knochenchips verwendet werden [47]. In klinischen Fällen, in denen Knochenzemente mit Antibiotika nicht indiziert sind, wurde frühzeitig versucht, Knochenchips mit oder ohne Knochenersatzwerkstoffe (KEW) zusätzlich mit antiinfektiven Wirkstoffen zu versehen, und das Kombinationsmaterial als lokalen Wirkstoffträger klinisch zu verwenden [9, 29]. Insbesondere finden KEW im zahnärztlichen Umfeld interessante Anwendungsgebiete [66, 73].

Eine detaillierte Übersicht und Klassifizierung der KEW geben Rueger [65], Soldner und Herr [74] und Ferguson et al. [20]. Obwohl es sich in der Regel bei den KEW um Medizinprodukte handelt, steht bei einer zusätzlichen Wirkstoffzugabe oftmals die Nebenfunktion klinisch im Vordergrund – das Débridement mit systemischer und lokaler Antibiotikagabe:

- Systemische Antibiotikagabe:
 - Prophylaxe hämatogen streuender Keime,
 - Therapie: gezielte Gabe (Dosis) von Antibiotika.
- Lokale Antibiotikagabe:
 - Schutz des Implantats/KEW vor einer Keim(re)besiedelung,
 - Therapieunterstützung des Débridements.

Als lokale Wirkstoffträger kommen in Betracht:

- PMMA-Ketten (Therapie, temporärer Wirkstoffträger, nicht resorbierbar = Arzneimittel).
- PMMA-Zement – Zweikomponentensysteme mit Antibiotikazusatz (Hauptindikation Verankerungs-

Abkürzungen

<i>BDGF</i>	„bone-derived growth factor“
<i>BMP</i>	„bone morphogenetic protein“
<i>BSE</i>	bovine spongiforme Enzephalopathie
<i>CC</i>	Calciumcarbonat
<i>CP</i>	Calciumphosphat
<i>CS</i>	Calciumsulfat
<i>DBM</i>	demineralisierte Knochenmatrix
<i>FGF</i>	„fibroblast growth factor“
<i>GP</i>	Gentamicinpalmitat
<i>HA</i>	Hydroxylapatit
<i>IGF</i>	„insulin-like growth factor“
<i>KEW</i>	Knochenersatzwerkstoffe
<i>LIF</i>	leukämiehemmender Faktor
<i>MRSA</i>	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>PEG</i>	Polyethylenglycol
<i>PLGA</i>	Poly(lactid-co-Glycolid)
<i>PMMA</i>	Polymethylmethacrylat
<i>SDS</i>	Natriumlaurylsulfat
<i>SPARC</i>	„secreted protein acidic and rich in cysteine“
<i>TCP</i>	Trikalciumphosphat
<i>TGF</i>	„transforming growth factor“

Abb. 1 ◀ Freisetzen von verschiedenen Antibiotika aus Knoenchips in vitro (dunkelblauer Balken) und in vivo (hellblauer Balken), **a** Betalactam, **b** Clindamycin, **c** Gentamicin/Tobramycin, **d** Vancomycin, **e** Ciprofloxacin, **f** Rifampicin. (Adaptiert nach Witso [86])

- material; nicht resorbierbar, Nebenindikation: Unterstützung der Infektsanierung).
- Kollagenschwämme (Hauptindikation Blutstillung, hämostyptisch, resorbierbar, Nebenindikation Unterstützung der Infektsanierung).
- Knochenersatzmaterialien (Hauptindikation: Defektauffüllung; resorbierbare und nichtresorbierbare Materialien, auch in Kombination; häufig Kombinationen aus mehreren Stoffen; Nebenindikation: Unterstützung der Infektsanierung, Beispiele: Calciumsulfate (Gips), Calciumphosphate, Calciumcarbonate (Tri-Calciumphosphate), Hydroxyl-

apatit; Zugabe flüssiger oder fester Antibiotika).

- Knoenchips (homolog, autolog; partiell resorbierbar; Zugabe flüssiger oder fester Antibiotika; Funktion Defektersatz, Trägermatrix).

Autologer nativer Knochen gilt als Goldstandard [33] und ist zweifellos ein idealer Wirkstoffträger.

Knoenchips mit Antibiotika

Antibiotisch beladene Knoenchips wurden erstmals lokal zur Behandlung einer Osteomyelitis eingesetzt und dabei mit Penicillin versetzt. Inzwischen gibt es zahlreiche Berichte über eine erfolg-

reiche Infektsanierung und Auffüllung von Knochendefekten im Zuge einer Osteomyelitistherapie durch Verwendung von auto- oder allogenen spongiösem Knochenmaterial, das wahlweise mit verschiedenen Antibiotika imprägniert wurde [20, 30, 85].

Die Antibiotika wurden sowohl als Flüssigkeit als auch als Pulver eingesetzt. Weiterhin werden in der klinischen Praxis antibiotikahaltige Vliese zerkleinert und mit Knoenchips vermischt implantiert. Eine Vielzahl von klinischen Studien und Fallberichten unter Verwendung von unterschiedlichen Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen [7, 87] hat ihre Wirksamkeit gezeigt.

Orthopäde 2018 · 47:10–23 <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3505-4>
© Der/die Autor(en) 2017. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

K.-D. Kühn · C. Berberich · H. Bösebeck

Knochenersatzwerkstoffe als lokale Wirkstoffträger. Aktueller Stand bei Ersatzstoffen verschiedenen Ursprungs

Zusammenfassung

Hintergrund. Autogenes Knochenmaterial (Autograft) wird in der Chirurgie insbesondere zur Defektauffüllung sowie beim Impaction Grafting bei der Pfannenrekonstruktion und bei der Femurrekonstruktion eingesetzt und gilt als Goldstandard. Weltweit am häufigsten werden allerdings aufgrund des günstigen Kosten-Nutzen-Verhältnisses Allografts eingesetzt. Fehlt ausreichendes Knochentransplantat, können Knochenersatzwerkstoffe (KEW) zum Einsatz kommen: Sie basieren auf oder kombinieren unterschiedlichen Materialien. Einen Sonderfall stellen rekombinante Proteine dar wie z. B. die knochenmorphogenetischen Wachstumsfaktoren der BMP-Gruppe, die spezifisch Knochen- und Knorpelwachstum induzieren.

Eigenschaften. KEW bieten den Vorteil, dass sie mit vielen antiinfektiven Wirkstoffen kombiniert werden können. Allerdings müssen bei der Auswahl und Dosis der Wirkstoffe neben der antimikrobiellen Wirksamkeit potenzielle Wechselwirkungen am Implantationsort berücksichtigt werden. Mikrobiologen, Apotheker und Chirurgen sollten gemeinsam entscheiden, welche Kombination ratsam und sinnvoll ist.

Kombinationsprodukte. Ein KEW mit Wirkstoffzusatz ist ein Kombinationsprodukt und ist gekennzeichnet durch eine Hauptwirkung (Knochenersatzfunktion) und eine Nebenfunktion (Schutz des KEW vor einer mikrobiellen Besiedelung). Beide Funktionen müssen im Rahmen der Zertifizierung als Medizinprodukt der Klasse III umfangreich

(klinisch) nachgewiesen werden. Arzneimittelbehörden bewerten den Wirkstoff, dessen Funktion und die entsprechende Indikation. Derzeit sind nur einige wenige solcher Kombinationsprodukte am Markt erhältlich. Oftmals wird eine Kombination aus KEW und Wirkstoffen zumeist direkt perioperativ hergestellt, indem der Chirurg selbst dem KEW vor Implantation einen oder mehrere Wirkstoffe zumischt. Der Chirurg wird dadurch Hersteller im Sinne des Gesetzes und übernimmt sämtliche Haftungsrisiken.

Schlüsselwörter

Antibiotika · Antiinfektiva · Bone morphogenetic protein · Knochengewebe · Rekonstruktive Chirurgie

Bone substitute materials as local drug carriers. Current status of substitutes of various origins

Abstract

Background. Autologous bone grafts (autografts) are used in surgery for defect filling and impaction grafting during hip socket and femur reconstruction. Because of their superior osteoinductive capacity, autografts are considered the “gold standard” for these treatments. However, because of a better cost-benefit ratio, allografts are also often used. In the case of limited donor availability for autologous or allogenic bone grafts, bone substitute materials (BSMs) are a reasonable alternative or supplement. BSM are based on or combine different substances. Growth factors of the bone morphogenetic protein family BMP are recombinant proteins that specifically induce the growth of bone and cartilage tissue.

Characteristics. One advantage of BSM is the option to combine them with several anti-infective agents. The choice of the anti-infective substance should not only be based on the antimicrobial efficacy, but should also take into account possible dose-dependent cellular and pharmacological side effects at the implantation site. Thus, microbiologists, pharmacists and surgeons should decide together which combination is the most appropriate.

Combination products. BSM with active agent additives are considered combination products that are characterized by a main effect (bone replacement function) and a secondary effect (prophylaxis of bacterial recolonization of BSM). Both functions must be thoroughly (clinically) evidenced

in the course of the registration process as a class III medical device. Drug authorities evaluate the active agents, their function and corresponding indication. Currently, only a few combination products are available on the market. As a consequence of the only limited availability of such commercial combination products, surgeons in clinical practice often manually add the active agent to BSM in the theatre prior to implantation. However, such a customized addition of antibiotics places the surgeon in a situation of a manufacturer where he assumes liability for the product.

Keywords

Antibiotics · Antiinfective agents · Bone morphogenetic protein · Bone Tissue · Reconstructive surgery

Knochenchips können antiinfektive Substanzen gut aufnehmen, da ihre Oberfläche groß ist. Knochenchips können zudem antiinfektive Stoffe binden und nur langsam wieder eluieren, was einen idealen Retardeffekt bedingt. Ein lokal bewegliches Flüssigkeitsmedium fördert die Diffusion aus der Matrix. Blutbestandteile beim nativen Knochen können einerseits hinderlich sein, indem die Wirkstoffe nicht optimal in den

Knochen eindringen können, andererseits kann das Blut selbst den Wirkstoff aufnehmen und retardierend an die Umgebung wieder abgeben. In beiden Fällen werden die Funktionen einer Wirkstoffzugabe zum Schutz der Chips und zur Wirkstoffabgabe direkt in und um den Implantationsort erfüllt.

Neben nativen Knochen nehmen auch lyophilisierte und thermodesinfizierte Chips ebenfalls rasch flüssige Wirkstoffe

auf und geben diese verzögert wieder ab. [12, 13].

Hydrophobe (fetthaltige) Stoffe mit adhäsivem Charakter können an der Oberfläche von Knochenchips anhaften und entsprechend der Löslichkeit der Fette Antibiotika freisetzen. Dabei können auch Wirkstoffbestandteile in den Knochen eindringen und zusätzlich einen Retardeffekt bewirken. Grundsätzlich können hydrophile und

Knochenersatzmaterial

Osteokonduktiv

Zellbiologisch inaktive, passive Substrate. Bieten Andockstellen für knochenbildende Zellen/Mineralisationsstrukturen. Leitschiene für/Förderung von Knochenbildung

- Hydroxylapatite
- Calciumsulfate
- Calciumphosphate
- Prozessierte mineralische Knochenchips

Osteoinduktiv

Indizieren mittels Zytokinen Knochen im ektopen Zellgewebslager

- Infuse (BMP-2)
- demineralisierte „bone matrices“ (DBM), z.B. Alloxmatrix, Bioset, ACCEL

Osteogenetisch

Bilden aufgrund knochenbildender Vorläuferzellen/osteogener Matrix unmittelbar am Einsatzort Knochen

- autogene Spongiosa
- Knochenmarkspirat

Osteopromotiv

Unterstützen/verstärken verschiedene Stadien des natürlichen Knochenbildungsprozesses durch Bereitstellung von stimulierenden Signalen

- Plättchenreiches Plasma (PRP)
- DBM

Abb. 2 ▲ Biokompatibilität und knochenbildende Wirkung von KEW. (Nach [5])

hydrophobe Wirkstoffe mit Knochenchips kombiniert werden. Der leicht lösliche Wirkstoffanteil wird dabei unmittelbar nach der Implantation freigesetzt, während die schlechter lösliche Komponente für eine verzögerte Elution über mehrere Tage sorgt [11, 14]. Eine Imprägnierung autologer oder allogener Knochenchips mit Antibiotika kann zur „Einstreuung“ von lyophilisiertem Antibiotikapulver, wie z.B. Vancomycin, in die Wunde verwendet werden. In der Wirbelsäulenchirurgie wird dies praktiziert. Allerdings hat diese Technik bei weitem nicht den Retardeffekt wie gewünscht, da die Antibiotika nur oberflächlich an den Chips anhaften und sich somit leicht ablösen können. Die Folge ist eine kurze hohe lokale Wirkstoffkonzentration, ähnlich wie bei einer intramuskulären Injektion. Die Evidenz einer solchen Vorgehensweise ist gering. Zudem sollte die Gefahr von toxischen Effekten auf die Osteoblastenfunktion bei sehr hohen lokalen Konzentrationen nicht unterschätzt werden [22].

» Sowohl pulverförmige als auch flüssige Wirkstoffe können mit Knochenchips kombiniert werden

Die Herstellung einer Kombination aus Knochenchips und Wirkstoff erfolgt

grundsätzlich auf zwei Wegen: Antibiotikapulver wird mit den Chips vermischt oder die Chips werden quasi beschichtet. Handelt es sich dabei um trockene Materialien, kommt es zunächst noch nicht zu einer Wechselwirkung von Trägersubstanz und Wirkstoff. Werden wässrige Komponenten eingesetzt, können die Wirkstoffe rasch in die Chips eindringen und gleichzeitig eine äußere Barrierschicht aufbauen. Die Antibiotika werden in der Regel zunächst in hoher Konzentration freigesetzt. Tatsächlich werden etwa 80 % der eingesetzten Antibiotika bereits in den ersten Stunden freigesetzt. Es folgt eine moderate exponentiell verlaufende Freisetzung an den Folgetagen. Nach Witso et al. [87] werden Aminoglykoside innerhalb von 6 Wochen nahezu vollständig freigesetzt. Ähnlich verhalten sich Glykopeptidantibiotika (Vancomycin). Werden allerdings Glykopeptide mit Aminoglykosiden kombiniert, ist ein antagonistischer Effekt zu beobachten und die Glykopeptidausscheidung wird reduziert. Dies steht im Widerspruch zur synergistischen Wirkung von Gentamicin und Vancomycin bei Knochenzementen [1, 43, 48, 49]. Eine vergleichende Untersuchung von Coraca-Huber et al. [13] zeigte keine signifikanten Unterschiede im Freisetzungsverhalten von Antibiotika aus nativen, thermodesinfizierten und lyophilisierten Knochenchips, die mit Gentamicin und Vancomycin versetzt

wurden. Das Elutionsverhalten einer Kombination aus hydrophilen (Gentamicinsulfat) und hydrophoben (z.B. Gentamicinpalmitat) Gentamicin-Salzen erwies sich in den Untersuchungen als besonders geeignet, da sich die hohe initiale Freisetzung auch noch nach einigen Folgetagen relativ hoch einstellen ließ.

Grundsätzlich zeigen Freisetzungen unter In-vitro- und In-vivo-Bedingungen ein vergleichbares Verhalten [86]. Ausnahmen sind Betalactamantibiotika, die unter In-vivo-Bedingungen Komplexe bilden können und daher weniger geeignet sind für eine antiinfektive Ausrüstung von Knochenchips (Abb. 1).

Das Freisetzungsverhalten wird grundsätzlich beeinflusst durch:

- Dosierung des Antibiotikums,
- Art des Antibiotikums,
- Löslichkeit des Antibiotikums,
- pH-Wert,
- Oberfläche der Chips,
- Art des Zumischens,
- Aufbereitung der Chips,
- Wechselwirkungen mit Ionen.

Kombinationen von Chips mit Antibiotika der Gruppe der Fluorchinolone können die Bruchheilung negativ beeinflussen, Chloramphenicol und Methicillin können die Osteogenese herabsetzen. Von daher können nicht alle Antibiotika und antiinfektiven Substanzen bedenkenlos mit Chips kombiniert werden.

Tab. 1 Resorptionsverhalten und Druckfestigkeiten keramischer Knochenersatzwerkstoffe nach Ferguson et al. [20]

Grundmaterial	Resorptionsdauer	Druckfestigkeit	Literatur
Calciumsulfat (CS)	3–6 Wo. in Weichgewebe	Gering	[63]
	6–12 Wo. im Knochen	Gering	[56]
Calciumphosphat (CP)	0,5–10 Jahre	Hoch	[41]
Tricalciumphosphat (TCP)	0,5–1,5 Jahre	Mittel	[2]
Hydroxylapatit (HA) amorph	0,5–1 Jahr	Hoch	[63]
Hydroxylapatit (HA) gesintert	>10 Jahr	Hoch	[63]

Empfehlenswert ist immer eine vorherige Diskussion mit Mikrobiologen und Apothekern, bevor eine Entscheidung ad hoc in der intraoperativen Situation gefällt wird, welche Wirkstoffe eingesetzt werden sollen.

Knochenersatzwerkstoffe (KEW)

Auto- oder allogenes Knochenmaterial gilt als das Material der Wahl, auch wenn das Risiko einer Übertragung von Keimen durchaus denkbar ist. Weitere mit der Gewinnung von autogenem Material an Donorstellen verbundene Nachteile und Risiken sind nach Rueger et al. [65]:

- ein Zweiteingriff,
- verlängerte Operationsdauer,
- perioperative lokale Komplikation (Infekt, Hämatom),
- hohe Kosten,
- begrenzte Menge an autogener Spongiosa,
- Verletzungsgefahr offener Fugen bei Kindern,
- Nichtanwachsen des Transplantats.

Bei nur begrenzter Verfügbarkeit von auto- oder allogenen Knochenmaterial können KEW entweder alleine oder in Kombination mit Knochenchips eingesetzt werden. KEW füllen ebenfalls Knochendefekte auf und können eine Knochenheilung unterstützen. Allerdings muss bemerkt werden, dass sich der Wunsch, KEW als resorbierbare Werkstoffe alternativ zum nichtresorbierbaren PMMA-Knochenzement einzusetzen [9], weitestgehend nicht erfüllt hat. Insbesondere wegen der oftmals fehlenden mechanischen Stabilität der KEW erwies sich das Material als nicht geeignet, um Implantate im Knochen dauerhaft zu fixieren.

Die Entwicklung der KEW reicht weit zurück und ist in den letzten Jahren aufgrund der vielfältigen Weiterentwicklungen immer komplexer geworden. Eine Übersicht über die Historie und Entwicklungen geben Bösebeck und Büchner [5]. Eine aktuelle Beschreibung, insbesondere unter klinischer Betrachtung, geben Vugt et al. [82] sowie Boot und Vogerly [4] für den prophylaktischen Einsatz von Knochenersatzwerkstoffen mit Wirkstoffzusatz.

Grundvoraussetzung ist, dass die KEW für den klinischen Einsatz geeignet sind und zumindest osteokonduktiv oder besser auch zusätzlich osteoinduktiv wirken. Osteogenetische Wirkung zeigen hingegen nur autogene Spongiosa oder Knochenmarkaspirat und osteopromotorische Effekte plättchenreiches Plasma oder demineralisierte Knochenmatrix (DBM) (siehe [Abb. 2](#)).

KEW können – wie Knochenchips – mit antiinfektiven Substanzen kombiniert werden und dienen dann ebenso als lokale Wirkstoffträger. Die Ausrüstung von KEW mit antiinfektiven Substanzen ist in der Regel bedeutend einfacher als die von Knochenchips, da KEW entweder als trockene Pulver oder Granulate zum Einsatz kommen, die während der Herstellung elegant mit antiinfektiven Substanzen versetzt werden können. Pastenförmige Materialien werden in der Regel aus Pulver oder Granulat und Wasser angemischt und bilden in situ eine formbare Masse. Allerdings können auch bereits vorgefertigte Pasten zum Einsatz kommen, die zudem mit geeigneten Applikatoren am Markt erhältlich sind. Solche werden während der Herstellung mit antiinfektiven Substanzen ausgerüstet. Allerdings muss sichergestellt werden, dass die Pastenherstellung keinen negativen Einfluss auf die zu dosierenden Wirk-

stoffe hat. Antimikrobielle Substanzen können dabei sowohl als Feststoff oder als Flüssigkeit zugemischt werden, sodass eine homogene Verteilung in der daraus hergestellten Paste zu erwarten ist.

Grundsätzlich dienen solche antimikrobiellen Zusätze dem Schutz des körperfremden und synthetischen Knochenmaterials vor einer sekundären bakteriellen (Re)Besiedelung. Durch die zusätzliche Abgabe des Wirkstoffes wird der synthetische Knochenersatz zum lokalen Träger eines Wirkstoffes, einem Kombinationsprodukt mit unterschiedlichen Funktionen.

Kombinationsprodukte

Definitionsgemäß sind KEW Biomaterialien, die als körperfremde Substanzen nach Implantation im Körper vorhandene strukturelle Elemente oder gar ganze Gewebe und deren Funktion weitgehend ersetzen [65]. Biomaterialien sind Medizinprodukte und müssen vor der Registrierung und Inverkehrbringung durch eine Zertifizierungsstelle („notified body“) zertifiziert werden. Die Kombination aus Wirkstoff und KEW ist ebenfalls ein Medizinprodukt. Als Klasse-III-Produkte werden diese zusätzlich in Bezug auf den Wirkstoffanteil von einer Arzneimittelbehörde überprüft (Konsultationsverfahren). Der Grund liegt darin, dass immer mögliche chemische und pharmakologische Wechselwirkungen dieser Stoffe mit der Umgebung berücksichtigt werden müssen, damit Haupt- und Nebenfunktion des KEW unter klinischen Bedingungen Bestand haben. Der Chirurg kann selbst eine klinisch sinnvolle Mischung aus Wirkstoff und KEW intraoperativ herstellen. Der Chirurg ist dann Hersteller im Sinne des Gesetzes und übernimmt sämtliche Haftungsrisiken. Für einen industriell hergestellten KEW mit Antibiotikazusatz sind umfangreiche Testungen und Studien der Zulassungsbehörde vorzulegen, bevor eine Zertifizierung erfolgen kann. Diese Anforderungen haben sich in den letzten Jahren zunehmend verschärft.

Abb. 3 ▲ Freisetzung unterschiedlicher Gentamicin-Salze aus einer Hydroxylapatitkeramik (Synthacer®, Swiss Center of Orthopaedic Science, Brunnen, Schweiz). *GS* Gentamicinsulfat, *GPP* Gentamicinpentapalmitat (*dunkelblaue Linie*), *GPM* Gentamicinpentamyristat (*hellblaue Linie*)

Gesetzliche Anforderungen

Kombinationsprodukte bestehen aus seiner Kombination von Wirkstoffen und medizinischen Geräten und/oder biologischen Komponenten. Für die unterschiedlichen Produkte (Wirkstoff/Trägermaterial) sind gewöhnlich verschiedene Zulassungsbehörden verantwortlich, was oftmals eine Zertifizierung zusätzlich erschwert. Eine präzisere Definition der Kombinationsprodukte wäre sinnvoll, um eine genauere Regulierung zu gewährleisten. Dies besonders unter dem Aspekt, dass die einzelnen Komponenten und ihre Kategorisierung Einfluss auf weitere Prozesse, wie präklinische Prüfung und Vermarktung, haben.

Laut dem Code of Federal Regulations 21 CFR 3.2 (e) [78] ist ein Kombinationsprodukt folgendermaßen definiert:

- Ein Produkt bestehend aus 2 oder mehr regulierten Komponenten (z. B. Wirkstoff/Gerät, biologische Komponente/Gerät, Wirkstoff/biologische Komponente oder auch Wirkstoff/Gerät/biologische Komponente), welche physikalisch, chemisch oder anderweitig kombiniert oder gemischt wurden, um eine Einheit zu erzeugen.

- Zwei oder mehrere separate Produkte, die zusammen in einer Einheit verpackt wurden, und deren einzelne Komponenten aus Wirkstoff und Gerät, Gerät und biologischem Produkt oder biologischem Produkt und Wirkstoff bestehen.
- Ein separat verpackter/s Wirkstoff, Gerät oder biologische Komponente, welche laut Kennzeichnung ausschließlich empfohlen ist für den Gebrauch in Kombination mit einem bestimmten Wirkstoff, Gerät oder biologischer Komponente, wobei beide Komponenten nötig sind zur Erreichung des Verwendungszwecks, der Indikation oder des Effekts, und bei welchem nach Produktzulassung bei abgewandelter Anwendung eine Anpassung der Kennzeichnung verpflichtend ist (z. B. veränderte vorhergesehene Nutzung, Dosierungsform, Dosierungsstärke, Verabreichungsweg oder signifikante Dosierungsänderung).

Zwangsläufig sind daher KEW mit Antibiotikazusatz Kombinationsprodukte im Sinne des Gesetzes. Der Grund für die Kategorisierung solcher Produkte ist ihr primäres Wirkungsprinzip, nämlich der Er-

satz verloren gegangenen Knochens, insbesondere zur Auffüllung von Defekten. Die Funktion des Wirkstoffs ist dem primären Wirkungsprinzip untergeordnet, womit das Produkt insgesamt als Kombinationsprodukt registriert werden kann. Diese Kategorisierung ist für den Hersteller im Hinblick auf Markteinführungszeit und regulatorische Anforderungen in den meisten Fällen von Vorteil. Ist diese Primärfunktion jedoch nicht gegeben, d. h. die Kombination dient ausschließlich als Wirkstoffträger zur Behandlung einer Knocheninfektion, muss das Produkt als Arzneimittel angesehen werden.

Weiterhin muss während des Zulassungsverfahrens geprüft werden, ob das Kombinationsprodukt beide vom Hersteller deklarierten Funktionen erfüllt. Im Falle von KEW mit Antibiotikazusatz muss belegt werden, dass das Produkt als Füllstoff die Knochenregeneration unterstützt und gleichzeitig durch Keime nicht besiedelt werden kann. Damit muss auch die sogenannte antimikrobielle Barrierewirkung der eingesetzten Antibiotika in vitro und in vivo nachgewiesen werden, damit das körperfremde Implantationsmaterial nicht als Rückzugsgebiet für Keime dient.

» Zugemischte Stoffe können Einfluss auf die Grundeigenschaften des Knochenersatzwerkstoffs haben

In der klinischen Praxis führen die zunehmend rigiden behördlichen Anforderungen an die Zertifizierung von Kombinationsprodukten derzeit immer häufiger dazu, dass der Chirurg als Anwender selbst zum Hersteller wird und die Kombinationsprodukte selbst intraoperativ herstellt. Zu diesem Zweck werden KEW ohne Wirkstoffzusatz im Operationssaal mit Antibiotika aus der Krankenhausapotheke vermischt und anschließend implantiert. Bei dieser Anwendung als „off-label use“ sollte berücksichtigt werden, dass eine ganze Reihe von zugemischten Stoffen einen Einfluss auf die Grundeigenschaften des Knochenersatzwerkstoffs haben können. Neben einer inhomogenen Wirkstoffverteilung kön-

Abb. 4 ◀ Freisetzungverhalten zweier Gentamicin-Salze (SDS Natriumlaurylsulfat) aus Kollagenfasern im Vergleich

nen bei Aushärtungssystemen Einflüsse auf die Aushärtung, die mechanische Stabilität und die Kristallisationsprozesse vorkommen. Zudem kann die Matrix instabil und porös werden und damit der Freisetzungsprozess der inkorporierten Wirkstoffe völlig verändert sein [67].

Grundmaterialien für KEW

Als KEW werden synthetische Stoffe verwendet, die nach Implantation den Knochenheilungsprozess fördern. Eine Biointegration kann durch eine Mischung mit autogenem Material deutlich gesteigert werden. Als Knochenersatzwerkstoff kommen unterschiedliche Materialien zum Einsatz.

Calciumsulfat

Calciumsulfat („plaster of Paris“) wurde bereits Ende des 19. Jahrhunderts bei Knochendefekten eingesetzt [18, 28, 45, 58]. $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ liegt als Pulver oder Granulat vor, baut sich sehr schnell ab und ist in vivo schon nach wenigen Wochen nach Implantation nicht mehr nachweisbar. Die mechanische Stabilität ist gering (Tab. 1). Wirkstoffe werden durch die rasche Aufnahme von Flüssigkeiten schnell aus dem Calciumsulfat-Träger gelöst. Calciumsulfate ohne Additive sind daher wenig geeignet als Wirkstoffträger.

Ähnlich verhält sich das Calciumsulfat-Hemihydrat, welches nach Zugabe von Wasser zunächst eine formbare Masse bildet, die dann wie handelsüblicher Gips aushärtet. Die Festigkeit im wässrigen Medium ist gering, da sich das Material rasch abbaut. Die Knete hat aber anwenderspezifische Vorteile, da

das Material passgenau in einen Defekt eingebracht werden kann.

Bevorzugte Antibiotika, die mit Calciumsulfat kombiniert werden, sind Aminoglycoside, wie z. B. Gentamicin und Tobramycin [21, 55, 77], Glycopeptide, wie z. B. Vancomycin und Teicoplanin [70, 84], Fluorchinolone [38, 57], Daptomycin [83], oder auch das Clindamycin und die Fusidinsäure.

Studien mit diesen schnell resorbierbaren Calciumsulfaten, kombiniert mit Wachstumsfaktoren (BMP) oder diversen Antibiotika, zeigten eine nur kurzzeitige Freisetzung über Stunden bis wenige Tage [10, 61].

Calciumphosphate und Hydroxylapatit

Zu den klassischen KEW gehören auch die anorganischen Keramiken, die zu meist aus Hydroxylapatit (HA) und/oder Tricalciumphosphat (TCP) bestehen und dem Apatit des humanen Knochens ähnlich sind. Solche Stoffe werden bevorzugt als Füll- und Trägermaterialien in der Chirurgie eingesetzt. Zudem ist HA natürlicher Bestandteil des Zahnschmelzes und wird daher in der Dentalindustrie zur Zahnhärtung und zur Kariesprophylaxe eingesetzt [19]. Physikalisch und chemisch handelt es sich um glasartige-amorphe oder kristalline Verbindungen, die über eine hohe Belastungsresistenz im Körper verfügen. Biologischer Apatit enthält geringe Mengen an Metallionen; die Kristallinität ist vergleichsweise gering und das Calcium-zu-Phosphat-Verhältnis ist 1,6 [69].

Die synthetischen Keramiken werden aus unterschiedlichen Pulvern unter

Druck gesintert und bei hohen Temperaturen keramisiert. Handelt es sich um biologische (tierische) Ausgangsmaterialien, werden organische Bestandteile vor dem Sinterprozess bei ca. 900 °C kalziniert (pyrolysiert).

Synthetisches Hydroxylapatit ist dem biologischen Apatit sehr ähnlich und besitzt ein Calcium-zu-Phosphat-Verhältnis von $5 : 3 = 1,67$ [69]. Ein Abbau unter In-vivo-Bedingungen ist extrem langsam (Tab. 1). Bovine Spongiosa und Exoskelette von Korallen dienen als Ausgangsmaterialien, die durch Sinterung aufgearbeitet werden.

Im Gegensatz zum Hydroxylapatit können Tricalciumphosphate unter In-vivo-Bedingungen degradiert werden, da sie chemischen Lösungsprozessen unterliegen. Dabei zeigen die beiden Modifikationen alpha-TCP und beta-TCP ein recht unterschiedliches Verhalten, was beim jeweiligen Einsatz berücksichtigt werden kann. Das Calcium-zu-Phosphat-Verhältnis liegt bei $3 : 2 = 1,5$.

Eine sehr träge bis völlig fehlende Degradation ist in der Regel einer Osteokonduktion nicht förderlich. Bei einem zu schnellen Abbau fehlt dem neu gebildeten Knochen eine Leitschiene, sodass die Formation von neuem Knochengewebe kaum möglich ist.

Um Eigenschaften der Grundsubstanzen zu kombinieren, werden KEW oftmals aus Mischungen aus TCP und HA hergestellt. Solche biphasischen Keramiken sind partiell abbaubar [76], wobei die Geschwindigkeit vom TCP-zu-HA-Verhältnis in der Mischung abhängig ist [15, 16].

» Eine antiinfektive Beschichtung von porösen keramischen Formkörpern ist möglich

Die Keramiken sind als Pulver und Granulate, aber auch als poröse Formkörper wie Blöcke und Zylinder erhältlich. Die Porosität der Formkörper ist entscheidend für den Durchdringungsgrad an neu gebildetem Knochen. Sind die Poren zu klein, wächst der Knochen nur an die

Abb. 5 ◀ Darstellung der Einteilungsproblematik und Bewertung von Knochenersatzmaterialien. (Mod. nach Bösebeck und Büchner [5])

Formkörperoberfläche an und ein innerer Durchwuchs unterbleibt [17]. Klinisch können Pulver bzw. Granulate nach Implantation leicht abdriften, sodass die KEW mit Blut bzw. autologen Knochenchips vermischt werden, um eine kompakte lokale Situation zu erzielen. Die Formkörper können nach entsprechender Vorbereitung des Knochenbetts in Press-fit-Technik eingebracht werden, was eine hohe mechanische Stabilität bedingt [54].

Eine antiinfektive Beschichtung von porösen keramischen Formkörpern ist möglich. Dazu können die Formkörper vor Implantation in eine antibiotische Flüssigkeit eingetaucht werden. Die Keramik nimmt die Flüssigkeit auf und gibt den Wirkstoff nach Implantation lokal wieder ab. Unklar bei dieser Vorgehensweise ist oftmals die tatsächliche Menge an Wirkstoff pro Formkörper. Aus mikrobiologischer Sicht ist dies eine unbefriedigende Situation, da keine Aussage über die Elutionsmenge im Körper gemacht werden kann. Zudem werden die zumeist hydrophilen Wirkstoffe innerhalb weniger Minuten aus dem keramischen Formkörper abgegeben, sodass ein antiinfektiver Schutz nur kurz besteht!

Werden dagegen die Formkörper unter Einschluss der inneren Oberfläche beschichtet, ist z. B. über die Ermittlung des

Ausgangs- und Endgewichts die Wirkstoffmenge leicht bestimmbar. Weiterhin hat das Beschichten noch einen weiteren Vorteil: die Beschichtungslösung (z. B. Gentamicinpalmitat) haftet durch den Fettsäureanteil fest an der inneren Oberfläche der Keramik und gibt den Wirkstoff auch retardierend über mehrere Tage ab [81]. Der Retardeffekt kann zudem beeinflusst werden durch die Auswahl der Fettsäure. Wird statt Palmitinsäure (C 16) beispielsweise Myristinsäure (C 14) eingesetzt, wird die Freisetzungsgeschwindigkeit erhöht (Abb. 3). Wird dagegen statt Palmitinsäure die Stearinsäure (C 18) verwendet, wird die Elution verlangsamt und der Retardeffekt verlängert.

Hydroxyapatite werden bevorzugt mit den klassischen Antibiotika der Aminoglykoside und Glykopeptide kombiniert. Shirliff et al. [71] untersuchten die Infektheilungsrate von durch MRSA-Keimen verursachten Osteomyelitiden nach Débridement und Implantation von Vancomycin-haltigen HA. Grundsätzlich konnte eine höhere Infektsanierungsrate in der mit Vancomycin-haltigem HA versorgten Gruppe (82 %) als in der mit Vancomycin-PMMA-Ketten behandelten Referenzgruppe (70 %) beobachtet werden. Ähnlich konnten Korkusuz et al. [44] in einem Rattenosteomye-

litis-Tiermodell eine Keimerradikation nach 7 Wochen beobachten, wenn ein Gentamicin-haltiges HA-Komposit implantiert worden war.

Über eine interessante Kombination aus CS und nanopartikulären HA (PerOssal®, aap Implants AG, Berlin, Deutschland) berichten Rauschmann et al. [62] sowie Romano et al. [64]. Dabei wurden Gentamicin und Vancomycin in flüssiger Form mit den Pellets kombiniert, die die Flüssigkeit aufsaugen und nach Implantation wieder abgeben. Grundsätzlich können die Formkörper mit einer Vielzahl von Wirkstoffen kombiniert werden und die Elution erfolgt offenbar retardierend über einige Tage. Die Pellets werden wirkstofffrei angeboten (Medizinprodukt der Klasse II) und der Chirurg kann die entsprechenden Wirkstoffe selbst auswählen.

Nanopartikuläre Substanzen führen zu einer signifikanten Erhöhung der Oberfläche und zeigen dadurch oftmals völlig andere Eigenschaften. Zudem sind gerade nichtresorbierbare nanopartikuläre Stoffe in der Lage, in schwer zugängliche Körperregionen vorzudringen. Sie können allerdings Ziel vieler immunologischer Körperreaktionen sein. Die Frage der Unbedenklichkeit beim Einsatz von nanopartikulären Werkstoffen ist daher

Abb. 6 ▲ Differenzierung von Osteoblasten aus mesenchymalen Stammzellen: Einflussfaktoren auf native Reparatur-/ (Heilungs-)mechanismen. Etwa 14 BMP sind bekannt; BMP-2, -3, -7, -9 knocheninduktiv, aktiv in der Frakturheilung. *BDGF* „bone-derived growth factor“, *BMP* „bone morphogenetic protein“, *FGF* „fibroblast growth factor“, *IGF* „insulin-like growth factor“, *LIF* „leukämiehemmender Faktor“, *PDGF* „platelet-derived growth factor“, *SPARC* „secreted protein acidic and rich in cysteine“, *TGF* „transforming growth factor“. (Mod. nach Hu et al. [34])

unbedingt vor deren klinischem Einsatz zu klären.

Auch Calciumphosphat-Zemente kommen häufig als Mehrfachkomponentensystem (Pulver + Flüssigkeit) zum Einsatz und werden insbesondere zur Defektauffüllung eingesetzt. Die aus Pulver und Flüssigkeit hergestellte Paste kann dabei mit einer Spritze appliziert werden und in situ abbinden [9]. Der Härtevorgang ist hauptsächlich abhängig von:

- Partikelgröße des/der Pulver/s,
- Mischungsverhältnis Pulver zu Flüssigkeit,
- Zusätze (PEG, Glycerin, Dinatriumhydrogenphosphat),
- Temperatur,
- pH-Wert.

Bei der Entwicklung solcher Pasten ist insbesondere die Modellierbarkeit [27] und der isothermische Härteprozess [32] propagiert worden, was grundsätzlich die Zudosierung thermisch labiler Antibiotika erlaubt. Zudem wurde

eine Druckfestigkeit ermittelt, die nach ca. 48 h der des spongiösen Knochen entsprechen soll [50].

Bei zusätzlicher Wirkstoffzugabe ist darauf zu achten, dass hydrophile Wirkstoffe bereits in der frühen Implantationsphase, also bevor der Zement abbindet, aus der Matrix heraus gelöst werden können. Vancomycin [68] und Gentamicin [37] sind auch hierbei die am häufigsten eingesetzten und untersuchten Antibiotika.

Das CP kann auch in nanopartikulärer Form eingesetzt werden. Die deutlich größere Oberfläche soll eine signifikant bessere Resorption und eine höhere Wirkstoffaufnahme und Abgabe ermöglichen. Zur Verbesserung der mechanischen Stabilität und zur Steuerung des Freisetzungsverhaltens können zusätzlich Lactide und/oder Glycolide eingesetzt werden und nach Uskoković et al. [79, 80] zur Behandlung einer Osteomyelitis verwendet werden.

Gläser

Gläser zeigen einen amorphen glasartigen Aufbau. Abbaubare Gläser (Phosphatgläser) basieren zumeist auf Phosphaten und Alkaliionen und reagieren in vivo alkalisch im Implantationsfeld. Die nicht abbaubaren Gläser basieren auf Phosphaten und Silikaten.

Biogläser

Biogläser sind amorphe, anorganische Stoffe auf Basis von saurem Siliciumoxid/Phosphorpentoxid und basischem Calciumoxid/Natriumoxid/Zinkoxid u. a. Die Herstellung erfolgt durch Schmelzen bei hohen Temperaturen (>1500 °C). Es entstehen dabei Gläser von untergeordneten dreidimensionalen Netzwerken. Im Herstellungsverfahren können poröse Systeme bis hin zu einem interkonnektierenden Porensystemen geschaffen werden, sodass Biogläser als Pulver aber auch als Formkörper verfügbar sind. Das biologische System basiert auf dem Prinzip des

Tab. 2 Zusammensetzung, Darreichungsform und Wirkstoffgehalt kommerziell erhältlicher KEW (in Anlehnung an [20])

Produkt	Zusammensetzung	Darreichung	Wirkstoff	Dosierung
Osteoset® T	CS (Hemihydrat)	FK	Tobramycin	4 Gew.% 2,66 % Base
		2,86 mg/FK		
		Durchmesser 4,8 mm		
		Höhe 3 mm Masse 107,5 mg		
Herafill® G	CS (Dihydrat) + CC + Tripalmitin	FK	Gentamicin	1,66 Gew.% 1 % Base
		2,5 mg/FK		
		Durchmesser 6 mm		
		Höhe 6 mm Masse 250 mg		
Cerament® G	CS+HA	Injizierbare Paste	Gentamicin	7,5 mg/ml Paste
Cerament® V	CS+HA	Injizierbare Paste	Vancomycin	66 mg/ml Paste

CC Calciumcarbonat, CS Calciumsulfat, FK Formkörper, HA Hydroxylapatit

Ionenaustausches, bei dem Na- und Ca-Ionen des Glases durch H-Ionen ersetzt werden [39].

Antinfektive Substanzen werden ebenfalls mit Biogläsern kombiniert. Beispielsweise wurden eingekapselte Breitbandantibiotika wie Aminoglykoside (Gentamicin) in Kombination mit bioaktivem Glas [88] untersucht. Xue und Shi [89] testeten eine Mischung aus Bioglas und PLGA mit Gentamicin.

Abbaubare Polymere

Als KEW dieser Werkstoffgruppe kommen Polymilchsäuren (Polyglycolid, Poly-L-Lactid, Poly-D-L Lactid), auch kombiniert als Copolymere, zum Einsatz. Sie werden durch Polykondensation aus den monomeren Grundbausteinen hergestellt. Das Polyglycolid baut sich in der Regel schneller ab als das Polylactid. Von daher kann in Mischungen das Verhältnis der beiden Bausteine den Degradationsgrad bestimmen und entsprechende Einstellungen vorgenommen werden. Des Weiteren beeinflussen die Porosität und hydrolytische Enzyme den Abbau. Die Degradation verläuft i. d. R. nicht vollständig und es verbleiben Mikrokristallite, die entzündlich wirken können. Außerdem führt eine Freisetzung von Säuren zu einer lokalen Absenkung des pH-Wertes.

Insbesondere die pH-Wert-Verschiebung kann zu Fremdkörperreaktionen führen und zusätzlich kombinierte Wirkstoffe stark beeinflussen. Neben Wechselwirkungen der Wirkstoffe mit den Grund- bzw. Folgestoffen kann die biologische Wirksamkeit in sauren Medium verbessert, aber auch herabgesetzt sein. Polylactide verhalten sich physikalisch ähnlich wie Thermoplaste. Bei der klinischen Verwendung von Polylactiden mit Wirkstoffen sollte bedacht werden, dass die Möglichkeit einer hohen Elution der Wirkstoffe besteht, wenn die Polymilchsäuren komplett degradiert werden. Klinisch wäre aber eine hohe Wirkstoffelution intraoperativ und einige Tage postoperativ sinnvoll. Eine deutlich spätere hohe Elution wäre aus mikrobiologischer Sicht nicht zielführend.

Unter In-vivo-Bedingungen sind die Lactide im Gegensatz zu den Calcium- und Calciumphosphaten wegen der fehlenden Opazität auch nicht einfach zu visualisieren. Dies geht nur noch über eine aufwendige Kernspintomographie.

Anorganische und organische Kombinationen

Für Kombinationen von Grundsubstanzen steht den Forschern eine Fülle von unterschiedlichen Materialien zur

Verfügung. Dabei sollen Materialeigenschaften intelligent verknüpft werden, um einen klinischen Nutzen zu generieren. Nachteile einer Werkstoffgruppe sollen durch Eigenschaften weiterer Substanzen ausgeglichen werden. Dabei können die einzelnen Werkstoffe synergistische Wirkungen erzielen, die sich auch auf Wechselwirkungen mit zugesetzten Wirkstoffen beziehen. Zulassungstechnisch sind häufig schon diese Basiskombinationen schwierig zu handhaben. Kommen noch antiinfektive Wirkstoffe hinzu, wird das Zertifizierungsverfahren allerdings sehr komplex.

Verschiedene Composite aus biologischen und synthetischen Grundstoffen wie Polypeptide, Polykollagene und Calciumphosphate sind denkbar. Kollagen oder Gelatine kann mit HA und/oder TCP gemischt und zur Füllung von Knochendefekten eingesetzt werden [69].

Daraus lassen sich durchaus Massen herstellen, die formbar sind und dem Defekt angepasst werden können. Enthalten die Composite HA, sind sie teilresorbierbar. Enthalten diese aber TCP, kann das System als vollständig abbaubar gelten. Werden antiinfektive Wirkstoffe der Matrix zugesetzt, kann die Freisetzung ggf. elegant über den resorbierbaren Anteil des Komposits gesteuert werden. Enthält der nichtresorbierbare Anteil Wirkstoffe, lässt sich eine kontrollierte Elution nur dann einstellen, wenn die Wirkstoffe aus dem Träger vollständig in einer Zeit von wenigen Tagen abgegeben werden. Verbleiben die Wirkstoffe zu lange im nichtresorbierbaren Teil des Komposits, könnte eine Wirkstoffabgabe zu einem Zeitpunkt erfolgen, wenn ein hoher lokaler Wirkspiegel gar nicht mehr notwendig ist.

Ähnliche Systeme werden auch als Beschichtungen von Herzschrittmachergehäusen eingesetzt. Dort kommen Polymernetze zum Einsatz, die bei der Markteinführung aus zwei unterschiedlichen Polymeren bestanden, einem abbaubaren und einem nichtresorbierbaren. Im abbaubaren Polymer wurden die beiden Antibiotika Minocyclin (Tetracyclin) und Rifampicin eingesetzt, die eine Biofilmbildung auf dem Titangehäuse der Schrittmacher verhindern sollen. Heute werden die Netze nur

Abb. 7 ▲ Vancomycin- und Gentamicin-Freisetzung aus Herafill® Composite Formkörper

noch mit einem resorbierbaren Netz, aber mit derselben Wirkstoffkonzentration am Markt angeboten [40]. Aus mikrobiologischer Sicht ist eine solche Kombination für eine prophylaktische Anwendung nicht zu empfehlen.

Calciumphosphate können zudem mit Lactiden kombiniert werden, um insbesondere die mechanische Stabilität des KEW zu erhöhen. In Bezug auf eine kontrollierte Wirkstoffabgabe könnten diese Komposite aber dieselben Nachteile entwickeln wie die Polylactide ohne Calciumphosphate. Der Anteil an Calciumphosphaten in diesem Komposit sorgt allerdings für eine Opazität.

Einerseits können Kollagenfasern mit Wirkstoffen beschichtet werden, z. B. durch Tauchen oder Besprühen, andererseits wäre auch eine antiinfektive Ausrüstung des HA – oder beider Werkstoffe – interessant, die dann in Kombination dem Körper zugeführt werden. Um einen günstigen Retardeffekt zu erzielen, sollten die eingesetzten Wirkstoffe bei einer Beschichtung der Kollagenfasern möglichst gut an den Fasern haften. Dies sorgt gleichzeitig für eine Kolonisationsbarriere für Keime [46]. Der Einsatz unterschiedlicher Fettsäuren kann zudem den Freisetzungsscharakter signifikant beeinflussen. Je hydrophiler die Fettsäure, desto schneller wird der kombinierte Wirkstoff gelöst (Gentat-SDS), je hydrophober, desto langsamer (Abb. 4). Kollagenvliese mit Wirkstoff-

zugabe werden intraoperativ zerkleinert, mit Knochenchips oder KEW vermischt und implantiert. Zudem wird Kollagenhydroxylapatit mit Gentamicin bzw. Levofloxacin-Zusatz beschrieben [26]. Werden dabei die Wirkstoffe zu schnell abgegeben, könnte das Fremdmaterial Keimen als Rückzugsgebiet dienen.

Proteinbasierte KEW

Kollagene, Knochenwachstumsfaktoren (BMP) und demineralisierte Knochenmatrix (DBM) können als proteinbasierte KEW angesehen werden. Hauptfunktion dieser Materialien ist deren knochenbildende Eigenschaft; manche können allerdings nur mit geeigneten Trägermaterialien implantiert werden. Dies gilt insbesondere für rekombinante Substanzen wie das „bone morphogenetic protein“ (BMP). Auch das auf Allografts basierte aufgearbeitete DBM kann aktiv den Knochenwiederaufbau beeinflussen [3, 8, 36].

Klinisch betrachtet werden heute Calciumsalze häufig als KEW eingesetzt, Biogläser spielen nur eine untergeordnete Rolle. Eine Übersicht über klinisch relevante Formen und physikalisch-chemischen Eigenschaften relevanter KEW gibt Ferguson et al. [20].

Xenografts auf Basis von natürlichem Apatit und Kollagen werden nicht zuletzt wegen der BSE-Problematik aufwendig gereinigt und extrahiert und terminal sterilisiert [60].

Sieht man die Vielzahl der gegenwärtig im Einsatz befindlichen „Knochenersatzmaterialien“ so wäre zu klären, ob es sich um reine *Knochenersatzmaterialien* handelt, die im Grunde nur eine „Platzhalterfunktion“ ausüben, bis der Körper eigenen nativen Knochen erzeugt hat, oder ob die Ersatzmaterialien eher als *Knochenregenerationsmaterialien* bezeichnet werden sollten (Abb. 5), die, wie z. B. die BMP oder einige DBM (mit BMP), die Aktivität bzw. das körpereigene Knochenbildungspotenzial steigern [5].

Grundsätzlich sollte beim Einsatz solcher Knochenersatz- bzw. Knochenregenerationsmaterialien zuvor die Frage gestellt werden, ob diese nach oder bei ihrem klinischen Einsatz eine plastisch-regenerative oder eine mechanisch-funktionelle Aufgabe erfüllen sollen und dementsprechend die Leistungseigenschaften des jeweiligen Materials abgewogen werden. Eine „All-inclusive-Lösung“ ist dabei leider nicht möglich.

Mehr und mehr werden für den klinischen Einsatz weitere Faktoren zu den Wachstumsfaktoren hinzukombiniert, um ein möglichst optimales Knochenwachstumsmilieu zu erzeugen. Dies ist jedoch nicht uneingeschränkt möglich, da sich die einzelnen Faktoren zeitlich in ihrer Abfolge und Dosis (Abb. 6) hinsichtlich ihrer knochenregenerativen Wirkung beeinflussen [34].

Weitere klinische Faktoren können einen entscheidenden Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der Knochenersatz- und Regenerationsmaterialien haben, z. B.:

- Interfaceprobleme mit den entsprechenden Parametern für die mechanische Last,
- Proliferationspotenzial, Vitalität und Differenzierungspotenzial,
- Blutzellpotenzial und Reaktionsfähigkeit,
- Biodegradation, Oberflächenbeschaffenheit und Struktur,
- Komedikation z. B. mit Bisphosphonaten,
- Bestrahlung,
- patienteneigene Parameter wie Alter, Gesundheitszustand, Vitalität u. a.,
- Mischung mit anderen Materialien,
- Integration in den „Remodelling-Prozess“.

Zugelassene KEW mit Antibiotikazusatz

Aufgrund der zuvor beschriebenen hohen Zertifizierungshürden sind derzeit nur wenige Kombinationsprodukte am Markt erhältlich. Als Biomaterialien und Klasse-II-Medizinprodukte ohne Antibiotikazusatz existieren viele zugelassene Produkte in den unterschiedlichsten Kombinationen aus Werkstoffen. In der Literatur werden Produkte beschrieben, die mit verschiedenen Antibiotika bzw. anderen Wirkstoffen kombiniert werden und insbesondere bei der Bekämpfung einer Osteomyelitis eingesetzt werden. PerOssal® und Stimulan® (Bio-composites, Staffordshire, England) sind beispielsweise solche KEW-Mischungen, die in diesen Zusammenhang oftmals genannt werden [20].

Osteoset® T (Wright Medical, Landsberg, Deutschland), ein aus Calciumsulfat und Tobramycin (4 Gew.%) bestehender KEW, war das erste am Markt erhältliche Kombinationsprodukt [35, 51, 52, 64]. Weitere zugelassene Produkte sind Herafill® G (Heraeus Medical, Wehrheim, Deutschland) sowie Cerament®G und Cerament®V (BoneSupport, Lund, Schweden). Herafill®G besteht aus einer Mischung aus Calciumsulfat-Dihydrat, Calciumcarbonat als Puffer und Tripalmitin als Bindemittel. Als Wirkstoff wird 1 Gew.% Gentamicin zugesetzt. Das Cerament® ist eine Mischung aus Calciumsulfat und Hydroxylapatit (im Verhältnis 60:40), der entweder Gentamicin (17,5 mg/ml Paste) oder aber Vancomycin (66 mg/ml Paste) als Antibiotikum zugesetzt ist [42]. Während Osteoset®T und Herafill®G als Formkörper (Pellets) angeboten werden, steht Cerament® als injizierbare Paste zur Verfügung (■ Tab. 2).

Biphasische Knochenersatzmaterialien (Cerament®G), die Infektionen während der Knochenregenerationsphase verhindern sollen, zeigen zum Teil eine starke Freisetzung in der initialen Phase und dann eine retardiert geringere Freisetzung in der späteren Anwendung [53, 75].

Pförringer et al. [59] untersuchten die Herafill®-Mischung aus Calciumsulfat und Calciumcarbonat mit An-

tibiotikazusatz. Dabei wurden beide Trägersubstanzen als Puffer vermischt und anschließend in einem speziellen Verfahren mit einem Bindemittel (Tripalmitin) ge-coated. Bei diesem Beschichtungsvorgang wurde zusätzlich Wirkstoff eingesetzt, zum einen Gentamicin und zum anderen Vancomycin. Daraus wurden Formkörper gepresst und Granulate hergestellt werden, die dann untersucht wurden [14]. Sowohl die Formkörper als auch die Granulate zeigten eine hohe initiale Freisetzung und eine weitere Elution über mehrere Tage unter In-vitro-Bedingungen.

Wechselwirkungen empfindlicher Antibiotika, die mit KEW kombiniert werden, sind im Kaltpressverfahren nicht zu erwarten. Alle im Herafill® eingesetzten Substanzen erwiesen sich als biokompatibel und erfüllen alle einschlägigen Normen (z. B. ISO 10993). Die Biokompatibilität wurde zudem durch Implantationsversuche bestätigt. Die Degradation erfolgt bevorzugt zellulär, die Wirkstoffelution (■ Abb. 7) über mehrere Tage [23, 24]. Über Osteoset®T wurden ebenfalls neben In-vitro-Studien klinische Daten erhoben [52]. Eine aktuelle Studie, die erstmalig einen kollagenen Antibiotikaträger mit einem Calciumcarbonat-Calciumsulfat-haltigen Träger (Herafill®) vergleicht, zeigt ein trägermaterialbasiert vergleichbares Elutionsprofil für die eingesetzten Antibiotika.

Fazit für die Praxis

- Autologer nativer Knochen gilt als Goldstandard und ist ein idealer Wirkstoffträger. Wirkstoffe können als Flüssigkeit und als Pulver zugesetzt werden.
- Eine Wirkstoffelution aus Knochenchips in vitro entspricht weitestgehend der Freisetzung in vivo; Ausnahme sind Betalactamantibiotika.
- Eine Wirkstofffreisetzung aus nativen Chips ist vergleichbar, unabhängig von der klinischen Vorbehandlung: native, lyophilisierte und thermodesinfizierte Knochenchips zeigen eine vergleichbare Elution von inkorporierten Wirkstoffen.

- Knochenersatzwerkstoffe übernehmen eine Vielzahl von Funktionen. Eine „All-inclusive-Lösung“ können die Materialien aber nicht bieten.
- Knochenersatzmaterialien bestehen aus unterschiedlichen Basismaterialien. Kombiniert mit Wirkstoffen sind wegen hohen Zulassungshürden nur einige wenige Produkte im Markt erhältlich.
- Knochenersatzwerkstoffe sind Biomaterialien. Knochenersatzwerkstoffe mit Wirkstoffzugabe sind Medizinprodukte der Klasse III und müssen über ein zusätzliches Konsultationsverfahren einer Pharmabehörde zugelassen (zertifiziert) werden.
- Knochenersatzwerkstoffe auf Basis von Hydroxylapatit, Calciumsulfat und Calciumphosphat sind osteokonduktiv. Osteoinduktiv sind DBM- und BMP-basierte Knochenersatzwerkstoffe. Osteogenetische Wirkung zeigen nur autogene Spongiosa und Knochenmarkaspirate, osteopromotorische Effekte plättchenreiches Plasma bzw. DBM.
- Eine Kombination aus KEW und Wachstumsfaktoren scheint der „All-inclusive-Lösung“ am nächsten zu kommen.
- Der Wirkstoffzusatz schützt primär die Matrix vor einer Keimbesiedelung (Kolonisationsbarriere), sekundär werden die inkorporierten Wirkstoffe nach Implantation lokal freigesetzt.
- KEW mit Antibiotikazusatz zeigen eine hohe initiale Freisetzung sowie eine moderate weitere Wirkstofffreisetzung (über 5–10 Tage).
- Fetthaltige Wirkstoffe haften an den KEW-Partikeln und schützen diese vor einer Besiedelung. Palmitinhaltige Antibiotika (z. B. Gentamicinpalmitat) ist ein idealer Wirkstoff für eine Kombination aus KEW und Antibiotika.
- Mikrobiologisch und haftungsrechtlich sind industriell vorgefertigte Kombinationsprodukte stets vorzuziehen. Eine manuelle Zumischung von Antibiotika verändert das ursprüngliche Medizinprodukt und der Chirurg wird zum Hersteller im Sinne des Gesetzes.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. K.-D. Kühn

Universitätsklinik für Orthopädie und
Traumatologie, Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 5, 8036 Graz, Österreich
Klaus.kuehn@medunigraz.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Graz.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K.-D. Kühn, C. Berberich und H. Bösebeck sind Mitarbeiter der Heraeus Medical GmbH.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

- Adams K, Couch L, Cierny G, Calhoun J, Mader JT (1992) In vitro and in vivo evaluation of antibiotic diffusion from antibiotic-impregnated polymethylmethacrylate beads. *Clin Orthop* 278:244–252
- Allison DC, Lindberg AW, Samimi B, Mirzayan R, Menendez LR (2011) A comparison of mineral bone graft substitutes for bone defects. *US Oncol Hematol* 7(1):38–49
- Bagaria V, Prasad V (2005) Bone morphogenetic protein: current state of field and road ahead. *J Orthod* 2(4):e3
- Boot W, Vogely HC (2018) Prophylaxis for implant-related infections: current state of the art. In: Kühn (Hrsg) *Management of periprosthetic joint infection*. Springer, Heidelberg, New York, S 79–86 https://doi.org/10.1007/978-3-662-54469-3_1
- Bösebeck H, Büchner H (2010) Struktur, Wirkmechanismen und Einsatzgebiete neuer Knochenersatzsubstanzen und Knochenregenerationsmaterialien. In: Peters K, König D (Hrsg) *Fortbildung Osteologie*, Bd. 3. Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Bullens PHJ, Minderhoud NM, de Waal Malefijt MC, Veth RPH, Buma P, Schreuder HWB (2009) Survival of massive allografts in segmental oncological bone defect reconstructions. *Int Orthop* 33:757–760
- Buttaro M, Morandi A, Garcia Rivello H, Piccaluga F (2005) Histology of vancomycin-supplemented impacted bone allografts in revision total hip arthroplasty. Case report. *J Bone Joint Surg Br* 87:1684–1687
- Chow KM, Rabie AB (2000) Vascular endothelial growth pattern of enchondral bone grafts in presence of demineralized intamembranous bone matrix – quantitative analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 37(4):28–42
- Claes L, Hoellen I, Ignatius A (1997) Biodegradable bone cements. *Orthopäde*. <https://doi.org/10.1007/PL00003400>
- Colding-Rasmussen T, Horstmann P, Dahlgren H, Liden E, Hettwer W, Petersen MM (2016) In-vivo and in-vitro evaluation of vancomycin and gentamicin elution from bone graft substitutes. *European Bone & Joint Infection Society*, Oxford
- Coraca-Huber DC, Wurm A, Fille M, Hausdorfer J, Nogler M, Kuhn KD (2014a) Effect of freezing on the release rate of gentamicin palmitate and gentamicin sulfate from bone tissue. *J Orthop Res* 32(6):842–847
- Coraca-Huber DC, Wurm A, Fille M, Hausdorfer J, Nogler M, Vogt S, Kuhn KD (2015a) Antibiotic-loaded calcium carbonate/calcium sulfate granules as co-adjuvant for bone grafting. *J Mater Sci Mater Med* 26(1):5344
- Coraca-Huber DC, Ammann CG, Nogler M, Wurm A, Fille M, Frommelt L, Kühn KD, Fölsch C (2015b) Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier. *Cell Tissue Bank*. <https://doi.org/10.1007/s10561-016-9582-5>
- Coraca-Huber DC, Putzer D, Fille M, Hausdorfer J, Nogler M, Kühn KD (2014b) Gentamicin palmitate as a new antibiotic formulation for mixing with bone tissue and local release. *Cell Tissue Bank* 15:139–144
- Daculsi G (1998) Biphasic calcium phosphate concept applied to artificial bone, implant coating and injectable bone substitute. *Biomaterials* 19:1473–1478
- Daculsi G, Passuti N (1990) Effect of the macroporosity for osseous substitution of calcium phosphate ceramics. *Biomaterials* 11:86–87
- Draenert K, Wiese FG, Garde U, Draenert Y, Helber U, Boerner M (2001) Synthetische Knochenersatzwerkstoffe auf HA- und TCP-Basis. *Trauma Berufskr* 3:293–300
- Dreesmann H (1892) Ueber Knochenblombierung. *Beitr Klin Chir* 9:804
- Enax J, Janus AM, Raabe D, Eppel M, Fabritius HO (2014) Ultrastructural organization and micromechanical properties of shark tooth enameloid. *Acta Biomater* 10:3959–3968
- Ferguson J, Diefenbach M, McNally M (2017) Ceramic biocomposites as biodegradable antibiotic carriers in treatment of bone infection. *J Bone Jt Infect* 2(1):38–49
- Ferguson JY, Dudareva M, Riley ND, Stubbs D, Atkins BL, McNally MA (2014) The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *Bone Joint J* 96(B(6)):829–836. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B6.32756>
- Fleischman AN, Austin MS (2017) Local intra-wound administration of powdered antibiotics in orthopaedic surgery. *J Bone Jt Infect* 2(1):23–28. <https://doi.org/10.7150/bjii.16649>
- Fleiter N, Walter G, Bösebeck H, Vogt S, Büchner H, Hirschberger W, Hoffmann R (2014) Clinical use and safety of a novel gentamicin-releasing resorbable bone graft substitute in the treatment of osteomyelitis/osteitis. *Bone Joint Res* 3(7):223–229. <https://doi.org/10.1302/2046-3758.37.2000301>
- Franceschini M, Di Matteo A, Bösebeck H, Büchner H, Vogt S (2012) Treatment of a chronic recurrent fistulized tibial osteomyelitis: administration of a novel antibiotic-loaded bone substitute combined with a pedicular muscle flap sealing. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 22(1):245–249. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-0956-5>
- Frommelt L (2012) Indikation für die Zugabe von Antibiotika. In: Jerosch J, Katthagen BD, Pruß A (Hrsg) *Knochen transplantation*, S 151–154
- Fürstenberg CH, Wiedenhöfer B, Putz C, Burckhardt I, Gantz S, Kleinschmidt K, Schröder K (2010) Mit Gentamicin oder Levofloxacin gesättigter Kollagenhydroxyapatit (Healos®). *Orthopäde* 39:437–443. <https://doi.org/10.1007/s00132-009-1528-1>
- Ginebra M-P, Traykova T, Planell JA (2006) Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review. *J Control Release* 113(2):102–110
- Gitelis S, Brebach GT (2002) The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 10(1):53–60
- Götts S (2001) Osteologie – 100 Jahre. *Orthopäde* 30:805–811
- de Grood DM (1947) Het plomeren van restolten na osteomyelitis met “bone-chips”. *Ned Tijdschr Geneesk* 91(32):2192–2196
- Halliday BR et al (2003) Femoral impaction grafting with cement in revision total hip replacement. Evolution of the technique and results. *J Bone Joint Surg Br* 85:809–817
- Hamanishi C, Kitamoto K, Tanaka S, Otsuka M, Kitahashi T (1996) A self-setting TTCP-DCPD apatite cement for release of vancomycin. *J Biomed Mater Res* 33(3):139–143
- Hettwer W (2017) Synthetischer Knochenersatz. *Orthopäde* 46:688–700. <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3447-x>
- Hu K, Besschetnova TY, Olson BR (2017) Soluble VEGFR1 reverses BMP2 inhibition of intramembranous ossification during healing of cortical bone defects: sVEGFR1 reverses BMP2 inhibition of intramembranous ossification. *J Orthop Res*. <https://doi.org/10.1002/jor.23416>
- Humm G, Noor S, Bridgeman P, David M, Bose D (2014) Adjuvant treatment of chronic osteomyelitis of the tibia following exogenous trauma using OSTEOSET®-T: a review of 21 patients in a regional trauma centre. *Strategies Trauma Limb Reconstr* 9(3):157–161
- Hyun WB et al (2006) Intervariability of bone morphogenetic proteins in commercially available demineralized bone matrix products. *Spine* 31(12):1299–1306
- Iwakura T, Lee SY, Niikura T, Miwa M, Sakai Y, Nishida K, Kuroda R, Kurosaka M (2014) Gentamicin-impregnated calcium phosphate cement for calcaneal osteomyelitis: a case report. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 22(3):437–439
- Kaori K, Tomonori M, Jun M, Gaku T, Yu S, Atsuo I, Tazuko S (2016) Effects of gatifloxacin content in gatifloxacin-loaded PLGA and β -tricalcium phosphate composites on efficacy in treating osteomyelitis. *Odontology* 104(1):105–113. <https://doi.org/10.1007/s10266-014-0187-9>
- Kaufmann EE, Ducheyne P, Shapiro IM (2000) Evaluation of osteoblast response to porous bioactive glass (45S5) Substrates by RT-PCR analysis. *Tissue Eng* 6(1):19–28. <https://doi.org/10.1089/107632700320856>
- Khaloudon GT, Ellis CR, Defaye P, Kennergren C (2016) Cardiac implantable electronic device infection in patients at risk. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 5(1):65–71. <https://doi.org/10.15420/aer.2015.27.2>

41. Khan SN, Tomin E, Lane JM (2000) Clinical applications of bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am* 31(3):389–398
42. Kleber C, Schaser KD, Trampuz A (2015) Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese. *Chirurg*. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0073-1>
43. Klekamp J, Dawson JM, Haas DW, Deboer D, Christie M (1999) The use of vancomycin and tobramycin in acrylic bone cement: biomechanical effects and elution kinetics for use in joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 14(3):339–346
44. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y et al (1993) Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J Bone Joint Surg Br* 75:111–114
45. Kovacevic B (1953) Ein Beitrag zum Problem der hämatogenen Osteomyelitis. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 276:432
46. Kühn KD (2014) Antimicrobial implant coating. In: Scholz M (Hrsg) *Biofunctional surface engineering*. Pan Stanford, Singapore, S 121–189
47. Kühn KD, Höntzsch D (2015) Augmentation with PMMA cement. *Unfallchirurg* 118(9):737–748. <https://doi.org/10.1007/s00113-015-0059-y>
48. Kühn KD, Lieb E, Berberich C (2016) PMMA bone cement: what is the role of local antibiotics? *Maitrise Orthop* 243:12–18
49. Kühn KD, Renz N, Trampuz A (2017) Lokale Antibiotikatherapie. *Unfallchirurg*. <https://doi.org/10.1007/s00113-017-0372-8>
50. Kurien T, Pearson RG, Scammell BE (2013) Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice the evidence for their use. *Bone Joint J* 95(5):583–597
51. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, Waddell JP (2002) The use of an antibiotic-impregnated, osteoconductive, bioabsorbable bone substitute in the treatment of infected long bone defects: early results of a prospective trial. *J Orthop Trauma* 16(9):622–627
52. McKee MD, Li-Bland EA, Wild LM, Schemitsch EH (2010) A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion. *J Orthop Trauma* 24(8):483–490. <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3181df91>
53. McNally M, Ferguson J, Diefenbeck M, Lau A, Scarborough M, Ramsden A, Atkins B (2016) Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite. A prospective series of 100 cases. *Bone Joint J* 98B:1289–1296
54. Mittelmeier H et al (1998) Mineralisches, spongiöses Knochenersatzmaterial Pyrost. *Orthopäde* 27:126–135
55. Nelson CL, McLaren SG, Skinner RA, Smeltzer MS, Thomas JR, Olsen KM (2002) The treatment of experimental osteomyelitis by surgical debridement and the implantation of calcium sulfate tobramycin pellets. *J Orthop Res* 20:643–647. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(01\)00133-4](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(01)00133-4)
56. Ochsner PE, Borens O, Bodler PM, Broger I, Eich G, Maurer T, Nötzli H, Trampuz A, Uchay I, Vogt M, Zimmerli W (2014) *Infektion des Bewegungsapparates*, 1. Aufl. Eigenverlag swiss orthopaedics, Grandvaux
57. Panagopoulos P, Tsaganos T, Plachouras D, Carrer DP, Papadopoulos A, Giamarellou H et al (2008) In vitro elution of moxifloxacin and fusidic acid by a synthetic crystalline semihydrate form of calcium sulphate (Stimulan). *Int J Antimicrob Agents* 32:485–487
58. Peltier LF (1961) The use of plaster of Paris to fill defects in bone. *Clin Orthop* 21:1
59. Pförringer D, Obermeier A, Kioekli M, Büchner H, Vogt S, Stemberger A, Burkart R, Lucke M (2016) Antimicrobial formulations of absorbable bone substitute materials as drug carriers based on calcium sulfate. *Antimicrob Agents Chemother* 60:3897–3905
60. Poumarat G, Squire P (1993) Comparison of mechanical properties of human, bovine bone and a new processed bone xenograft. *Biomaterials* 14(5):337–340
61. Raina D, Isaakson H, Hettwer W, Kumar A, Tagil M, Lidgren L (2015) A biphasic injectable apatite/sulphate bone substitute as a carrier for bone morphogenic protein-2 and zondronic acid: In-vitro and in-vivo analysis. *Orthopaedic Research Society, Las Vegas*
62. Rauschmann MA, Wichelhaus TA, Stinhal V, Dingeldein E, Zichner L, Schnettler R, Alt V (2005) Nanocrystalline hydroxyapatite and calcium sulphate as biodegradable composite carrier material for local delivery of antibiotics in bone infections. *Biomaterials* 26(15):2677–2684
63. Roberts TT, Rosenbaum AJ (2012) Bone grafts, bone substitutes and orthobiologics: the bridge between basic science and clinical advancements in fracture healing. *Organogenesis* 8(4):114–124
64. Romanò CL, Logoluso N, Meani E, Romanò D, De Vecchi E, Vassena C, Drago L (2014) A comparative study of the use of bioactive glass S53P4 and antibiotic-loaded calcium-based bone substitutes in the treatment of chronic osteomyelitis. *Bone Joint J* 96(6):845–850
65. Rueger JM (1998) Knochenersatzmittel. *Orthopäde* 27:72–79
66. Salier HF, Weber FE (2000) Knochenersatzmaterialien. *Mund Kiefer Gesichtschir* 4(1):384–391
67. Sandell V, Nilsson M, Liden E, Karr JC (2015) Preparation of bone cement compositions. *US Patent* 9180137 B2
68. Sasaki T, Ishibashi Y, Katano H, Nagumo A, Toh S (2005) In vitro elution of vancomycin from calcium phosphate cement. *J Arthroplasty* 20(8):1055–1059
69. Schnürer SM, Gopp U, Kühn KD, Breusch SJ (2003) Knochenersatzwerkstoffe. *Orthopäde* 32:2–10
70. Shanchao L, Tongmeng J, Yingnian Y, Xiaoping Y, Jinmin Z (2016) Combination therapy with vancomycin-loaded calcium sulfate and vancomycin-loaded PMMA in the treatment of chronic osteomyelitis. *BMC Musculoskelet Disord*. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1352-9>
71. Shirtliff ME, Mader JT, Camper AK (2002) Molecular interaction in biofilms. *Chem Biol* 9(8):859–871
72. Slooff TJH, Huiskes R, van Horn J, Lemmens AJ (1984) Bone grafting in total hip replacement for acetabular protrusion. *Acta Orthop Scand* 55:593–596
73. Smeets R, Hanken H, Beck-Broichsitter B, Gröbe A, Precht C, Heiland M, Jung O (2016) Knochenersatzmaterialien. *Freie Zahnarzt* 05:76–87. <https://doi.org/10.1007/s12614-015-5461-x>
74. Soldner E, Herr G (2001) Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma Berufskr* 3:256–269
75. Stravinskas M, Horstmann P, Ferguson J, Hettwer W, Nilsson M, Tarasevicius S et al (2016) Pharmacokinetics of gentamicin eluted from a regenerating bone graft substitute: in vitro and in vivo clinical release. *Bone Joint Res* 5:427–435
76. Tecant M, Delecryn J, Nguyen J, Royer J, Passuti N, Daculsi G (1996) Influence of post-implantation physico-chemical changes in a macroporous ceramic on its mechanical strength. *J Mater Sci Mater Med* 7:227–229
77. Thomas DB, Brooks DE, Bice TG, DeJong ES, Loneragan KT, Wenke JC (2005) Tobramycin-impregnated calcium sulfate prevents infection in contaminated wounds. *Clin Orthop Relat Res* 441:366–371. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000181144.01306.b0>
78. U.S. Food & Drug Administration (2011) CFR – Code of Federal Regulations title 21. <http://www.fda.gov/CombinationProducts/AboutCombinationProducts/ucm118332.htm>. Zugriffen: 23.10.2017
79. Uskoković V, Desai TA (2013) Phase composition control of calcium phosphate nanoparticles for tunable drug delivery kinetics and treatment of osteomyelitis. II. Antibacterial and osteoblastic response. *J Biomed Mater Res A* 101(5):1427–1436
80. Uskoković V, Hoover C, Vukomanović M, Uskoković DP, Desai TA (2013) Osteogenic and antimicrobial [clindamycin] nanoparticle calcium phosphate and poly-(D, L-Lactide-co-Glycolide) powders for the treatment of osteomyelitis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 33(6):3362–3373
81. Vogt S, Kühn KD, Gopp U, Schnabelrauch M (2005) Resorbable antibiotic coatings for bone substitutes and implantable devices. *Materwiss Werksttech* 36:814–819
82. van Vugt TA, Geurts JAP, Arts JJ, Lindforts NC (2016) Biomaterials in treatment of orthopedic infections. In: Arts JJ, Geurts JAP (Hrsg) *Management of periprosthetic joint infections (PJIs)*, 1. Aufl. Woodhead Publishing, Swaston <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100205-6.00003-3>. ISBN 978-0081002056
83. Webb ND, McCanless JD, Courtney HS, Bumgardner JD, Haggard WO (2008) Daptomycin eluted from calcium sulfate appears effective against staphylococcus. *Clin Orthop Relat Res* 466:1383–1387
84. Wichelhaus TA, Dingeldein E, Rauschmann M, Kluge S, Dieterich R, Schäfer V, Brade V (2001) Elution characteristics of vancomycin, teicoplanin, gentamicin and clindamycin from calcium sulphate beads. *J Antimicrob Chemother* 48(1):117–119
85. Winkler H, Janata O, Berger C, Wein W, Georgopoulos A (2000) In-vitro release of vancomycin and tobramycin from impregnated human and bovine bone grafts. *J Antimicrob Chemother* 46:423–428
86. Witso E (2007) Cancellous bone allograft as an antibiotic carrier – in-vitro, in-vivo and clinical studies. In: Walenkamp GHM (Hrsg) *Local antibiotics in arthroplasty*, S 41–45
87. Witso E, Persen L, Benum P, Bergh K (2002) Release of netilmicin and vancomycin from cancellous bone. *Acta Orthop Scand* 73:199–205
88. Xia W, Chang J (2006) Well-ordered mesoporous bioactive glasses (MBG): a promising bioactive drug delivery system. *J Control Release* 110(3):522–530. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2005.11.002>
89. Xue JM, Shi M (2004) PLGA/mesoporous silica hybrid structure for controlled drug release. *J Control Release* 98(2):209–217. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2004.04.023>