

O USO DE ESPAÇADORES COM ANTIBIÓTICO NO TRATAMENTO DAS INFECÇÕES EM ENDOPRÓTESES DE JOELHO

USE OF ANTIBIOTIC SPACERS FOR KNEE ENDOPROSTHESIS INFECTIONS TREATMENT

DAN CARAI MAIA VIOLA, NIVALDO SOUZA CARDOZO FILHO, RODRIGO TRISTÃO NUNES, FABIOLA ANDREA CARVALHO GODOY, MARCELO DE TOLEDO PETRILLI, MARCOS KORUKIAN, REYNALDO JESUS-GARCIA

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo é avaliar a utilização dos espaçadores de cimento acrílico com antibiótico no tratamento das infecções em endopróteses não convencionais de joelho. **Método:** Desde de 2004 foram tratados sete pacientes (seis pacientes operados no nosso serviço e um paciente que havia sido submetido a cirurgia primária do tumor em outro serviço) com infecção peri-endoprótese não convencional de joelho. Todos os pacientes foram submetidos a retirada da endoprótese e reconstrução com espaçador com cimento acrílico com antibiótico. Todos os pacientes foram monitorados clínica e laboratorialmente quanto ao controle da evolução, sendo considerados aptos para a revisão e recolocação de endoprótese após 06 (seis) meses sem sinais infecciosos. **Resultados:** Notamos um discreto predomínio do do processo infeccioso nas próteses realizadas na tíbia proximal em comparação com o fêmur distal (57,1% x 42,9%). O seguimento médio dos pacientes foi 68,2 meses. Durante o seguimento, um paciente faleceu devido a doença de base. Dos sete pacientes, 6 foram considerados curados e um persistiu com sinais e sintomas de infecção. **Conclusão:** Os resultados obtidos até o momento tem motivado a continuidade deste método de tratamento.

Descritores: Prótese. Neoplasias. Infecção. Cimentos para ossos. Osteossarcoma.

Citação: Viola DCM, Cardozo Filho NS, Nunes RT, Godoy FAC, Petrilli MT, Korukian M, et al. O uso de espaçadores com antibiótico no tratamento das infecções em endopróteses de joelho. *Acta Ortop Bras.* [periódico na Internet]. 2009; 17(3):144-148. Disponível em URL: <http://www.scielo.br/aob>

INTRODUÇÃO

As endopróteses não convencionais de joelho são largamente utilizadas nas reconstruções após ressecções de tumores ósseos ao redor do joelho. Esse tipo de implante apresenta as mesmas complicações que as próteses convencionais de joelho.

A denominação de endoprótese não convencional deriva do fato da osteotomia para a sua realização ser mais extensa do que nos casos das próteses convencionais. Nas próteses convencionais de joelho a osteotomia atinge as metáfises distal do fêmur e proximal da tíbia, sendo geralmente realizada com o auxílio de gabaritos metafisários. Em contrapartida, nas endopróteses não convencionais, não existe uma regra para o local da osteotomia. A ressecção óssea varia de acordo com o tamanho do tumor e a margem oncológica da lesão.

O osso acometido pelo tumor, na grande maioria das vezes, é submetido a uma osteotomia diafisária. Esse tipo de ressecção diafisária gera uma grande falha óssea, sendo necessária a utilização

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the use of cement spacers impregnated with antibiotics for the treatment of infections in the nonconventional endoprostheses of the knee. **Methodology:** We have treated seven patients since 2004 (of which six were submitted to surgery in our service and one patient had been submitted to a primary tumor surgery in another removal service) with deep infection in knee tumor prosthesis. All patients were submitted to endoprosthesis removal and reconstructed with antibiotic cement spacer. All patients were monitored both clinically and by lab tests as for monitoring the evolution, being considered able for reviews after 6 (six) months without infectious signs. **Results:** We have noted a small predominance of infectious processes on the prosthesis inserted on proximal tibia as compared with distal femur (57.1% x 42.9%). The mean follow-up time of patients was 68.2 months. During the follow up, one patient died as a result of the root disease. Six patients out of seven were regarded as cured and one persisted with infection signs and symptoms. **Conclusion:** The results obtained up to date have motivated us to continue using this method of treatment.

Keywords: Prosthesis. Neoplasms. Infection. Bone cements. Osteosarcoma.

Citation: Viola DCM, Cardozo Filho NS, Nunes RT, Godoy FAC, Petrilli MT, Korukian M, et al. Use of antibiotic spacers for knee endoprosthesis infections treatment. *Acta Ortop Bras.* [online]. 2009; 17(3):144-148. Available from URL: <http://www.scielo.br/aob>

de um implante que permita o restabelecimento do comprimento ósseo e o seu perfeito alinhamento articular. As endopróteses não convencionais surgiram, dessa forma, como método de reconstrução para as falhas ósseas criadas após a ressecção dos tumores músculo-esqueléticos.¹⁻⁴

As principais complicações agudas desse tipo de cirurgia são a infecção, deiscência, formação de coleções como hematoma e ou seroma e a trombose venosa profunda.^{3,5} Tardiamente, esse tipo de cirurgia pode apresentar outras complicações como soltura asséptica do implante, quebra de um dos componentes da endoprótese, infecção periprotética e soltura séptica da endoprótese. Além dessas pode ainda ocorrer a recidiva local do tumor, com ou sem soltura do implante.^{4,6}

As infecções peri-protéticas geralmente cursam de forma sintomática. Os sinais clássicos de calor local, hiperemia e dor podem estar presentes. A fistulização de coleções é um evento comum nesses casos, com saída de secreção serosa, hemática ou puru-

Todos os autores declaram não haver nenhum potencial conflito de interesses referente a este artigo.

Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP/EPM- São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para Correspondência: Departamento de Ortopedia e Traumatologia (DOT) da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP/EPM, Rua Borges Lagoa, 783, 5º andar - CEP 04038-032 - São Paulo, SP, Brasil. E-mail: dcmviola@gmail.com

Trabalho recebido em 06/05/08 aprovado em 13/10/08

lenta. Em alguns casos de infecção tardia não observamos, de início, os sinais inflamatórios clássicos. O paciente pode cursar com dor no local da prótese e, ao exame radiográfico, podemos ou não observar sinais de soltura dos componentes.⁷ Esses casos apresentam uma dificuldade maior no diagnóstico.

As principais alterações laboratoriais são a modificação do leucograma (com padrão infeccioso), aumento da velocidade de hemossedimentação e elevação da proteína C reativa sérica. Estes exames, além de auxiliar no diagnóstico, servem como parâmetros da resposta terapêutica no seguimento do paciente. Nos exames radiográficos podemos observar soltura da endoprótese (lise ao redor do cimento) e coleções profundas peri-protéticas.

O tratamento clássico das infecções peri-protéticas recai sobre a antibioticoterapia direcionada por resultado de culturas e antibiogramas e a retirada da endoprótese infectada. Nos casos de infecção ao redor de endopróteses não convencionais a falha óssea gerada após a retirada do implante necessita algum método de reconstrução.

Muitos autores preconizaram a amputação como um método de resolução definitivo da infecção ao redor de endopróteses de joelho.⁸ As técnicas de reconstrução baseiam-se na artrodese da articulação após o transporte ósseo com o método de Ilizarov. Outra técnica promove o transporte com o uso de fixadores lineares e a posterior artrodese. Pode-se também realizar a artrodese *in situ*, encurtando drasticamente o membro. Nesse caso não há transporte ósseo e o membro fica bastante encurtado.

Seguindo a mesma linha do tratamento de infecções peri-protéticas em artroplastia total de joelho foi proposto o uso de espaçadores de cimento acrílico com antibiótico. Nessa modalidade de tratamento o espaçador apresenta, além da função mecânica, a função terapêutica antibacteriana, com liberação local do antibiótico.

Uma vez que o defeito ósseo após a retirada da ENC é muito extenso somente a utilização do espaçador de cimento não é capaz de prover a estabilização mecânica adequada. Com o intuito de melhorar a estabilização mecânica foi desenvolvida a técnica de utilizar o espaçador de cimento com uma haste rígida no seu interior. Dessa forma o cimento com antibiótico fica em contato com o leito ósseo e muscular e a haste no núcleo da montagem permite uma melhor estabilização funcional.

Após a montagem do sistema de espaçador o paciente é tratado clinicamente (por um período variável de tempo) com antibioticoterapia adequada (baseada em exames de cultura e antibiograma colhidos da região periprotética) e, após a remissão total dos sinais e sintomas e estabilização dos parâmetros laboratoriais, pode-se retirar o espaçador e recolocar uma nova ENC.^{9,10}

O objetivo desse trabalho é demonstrar um método de tratamento das infecções profundas em pacientes submetidos a ressecção tumoral e reconstrução com endoprótese não convencional de joelho.

MATERIAL E MÉTODOS

No período de 1º de janeiro de 1990 a 31 de dezembro de 2006 foram realizadas no nosso serviço 283 cirurgias de endoprótese não convencional de joelho após ressecção tumoral (pacientes com tumores no fêmur distal e na tíbia proximal).

Durante o seguimento 24 (vinte e quatro pacientes – 8,48%) pacientes evoluíram com infecção profunda no sítio da endoprótese. Até 2004 os pacientes com infecção profunda periprotese foram tratados com retirada da endoprótese e fixação externa (para alongamento ou artrodese) ou com amputação do membro. A partir de 2004 começamos a realizar o procedimento de retirada da endoprótese seguido de reconstrução com espaçador de cimento acrílico com antibiótico. A casuística desse trabalho consiste, dessa forma, nos 6 (seis) pacientes com infecção periprotese operados a partir de 2004 acrescido de um paciente que foi submetido a

cirurgia de ressecção tumoral e reconstrução com endoprótese não convencional em outro hospital e passou a realizar seu seguimento ambulatorial no nosso serviço. Quando esse paciente se apresentou ao nosso ambulatório já apresentava infecção profunda, estava em uso de antibiótico oral há 3 meses e já havia sido submetido a limpeza cirúrgica no sítio da endoprótese.

Os pacientes estudados, com a aprovação do Comitê de Ética da UNIFESP/EPM, consistiam em 2 do sexo masculino (28,6%) e 5 do sexo feminino (71,4%). A média de idade no momento do diagnóstico da infecção era de 35,9 anos (11 a 68 anos). Quanto a patologia de base, 6 (seis) pacientes foram acometidos por osteossarcoma (3 metastáticos e 3 não metastáticos) e 1 paciente teve como patologia de base tumor de células gigantes (TGC). Os seis pacientes acometidos por osteossarcoma foram submetidos a esquema de quimioterapia neo-adjuvante e adjuvante (conforme protocolo vigente no momento do diagnóstico). O paciente com TGC apresentava um tumor no fêmur distal com lesão extra-óssea, sendo indicado ressecção com margens amplas e reconstrução com endoprótese não convencional de joelho. Esse paciente apresentou 2 episódios de recidiva local e foi submetido a ressecção das recidivas ao redor da prótese. Nenhum paciente recebeu tratamento adjuvante de radioterapia.

Todos os pacientes realizaram tratamento com antibióticos (orais e endovenosos) ao diagnóstico de infecção. Durante o seguimento todos os pacientes foram submetidos ao menos à uma cirurgia de limpeza cirúrgica sem remoção dos componentes das próteses. Todos os pacientes foram acompanhados com exames de leucograma, velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa. Todos os pacientes receberam antibioticoterapia específica após exame de cultura e antibiograma colhidos no intraoperatório da cirurgia de limpeza.

Consideramos elegíveis para a remoção da endoprótese e reconstrução do membro com espaçadores modelados com haste e cimento com antibiótico para todos os pacientes que persistiram sem remissão da infecção após um evento de limpeza cirúrgica estando em uso de antibioticoterapia a pelo menos 6 semanas (antibioticoterapia específica). Na nossa casuística todos os pacientes com infecção após 2004 foram considerados elegíveis para o tratamento.

Os sete pacientes foram submetidos a um novo procedimento cirúrgico através da mesma via utilizada para ressecção do tumor. Nos casos que havia fístula, foi realizada fistulectomia com ressecção de toda cicatriz (ressecção em elipse). Ao realizar a abordagem da endoprótese, novos exames de cultura e antibiograma foram colhidos para direcionar o tratamento de antibioticoterapia no pós-operatório. As endopróteses foram retiradas (todos os componentes) e todo cimento previamente utilizado foi retirado. Realizamos um debridamento extenso dos tecidos necróticos ao redor da endoprótese. Na abordagem óssea foi realizada curetagem minuciosa da medular femoral e tibial. Após o debridamento realizamos limpeza com soro fisiológico 0,9% (ao menos 15 litros foram utilizados em cada cirurgia).

Para reconstrução foram utilizadas hastes femurais envoltas em cimento com antibiótico. Em todos os pacientes foi utilizado o cimento acrílico da marca Simplex® com antibiótico (Tobramicina). Para definir o controle da infecção utilizamos parâmetros clínicos e laboratoriais. Clinicamente observamos a cicatrização total da ferida operatória, ausência de fístulas e secreções e ausência de sinais flogísticos. Quanto a análise laboratorial observamos regressão da Velocidade de Hemossedimentação, proteína C reativa e leucograma para parâmetros normais. Consideramos o paciente apto para recolocação de endoprótese quando os parâmetros clínicos e laboratoriais permaneciam normais por 6 (seis) meses (Figuras 1 e 2).



Figura 1 - Espaçador de cimento acrílico com antibiótico ao redor de haste metálica (haste única).

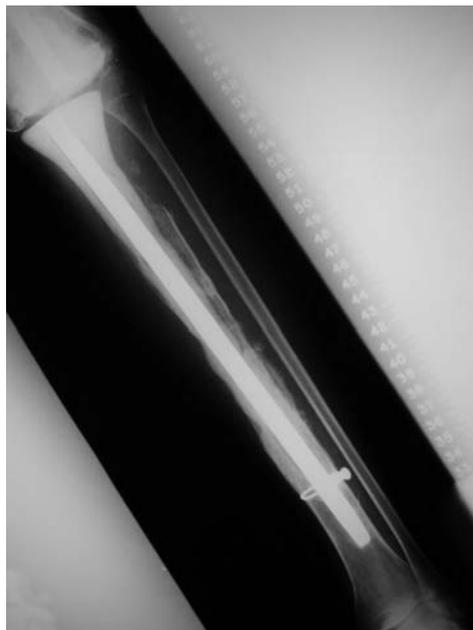


Figura 2 - Espaçador de cimento acrílico com antibiótico ao redor de haste metálica (dupla haste).

RESULTADOS

Encontramos um discreto predomínio da incidência de processo infeccioso nas próteses realizadas nos pacientes com tumores na tíbia proximal, quando comparados com a localização inicial do tumor no fêmur distal (57,1% dos casos apresentavam tumor inicial na tíbia proximal e 42,9% no fêmur distal).

Quanto ao modelo de endoprótese utilizada, em 6 pacientes foi utilizada prótese não convencional do tipo corpo único ("custom made") e em um caso a endoprótese era do tipo extensível. Essa paciente era a única, de toda casuística, que apresentava um prótese parcial de joelho (somente componente femoral). O tamanho do corpo das endopróteses foi em média 142,9 mm.

Quanto ao laudo anátomo-patológico todos pacientes foram submetidos a ressecções com margens amplas e apresentaram margens livres.

Os pacientes apresentaram os primeiros sinais e sintomas correspondentes aos processos infecciosos num período que variou de 3 a 127 meses após a cirurgia de colocação da endoprótese (média de 32,1 meses e mediana de 24,8 meses (Figura 3)). Os sinais e sintomas que encontrados na nossa casuística foram: dor (n=6, 85,7% dos pacientes), fístula ativa (n=5, 71,4% dos pacientes), calor local (n=3, 42,9% dos pacientes), hiperemia (n=3, 42,9% dos pacientes), coleção líquida palpável (n=2, 28,6% dos pacientes), lesão de pele e exposição da prótese (n=2, 28,6% dos pacientes) e edema difuso no membro (n=1, 14,3% dos pacientes). (Figura 4)

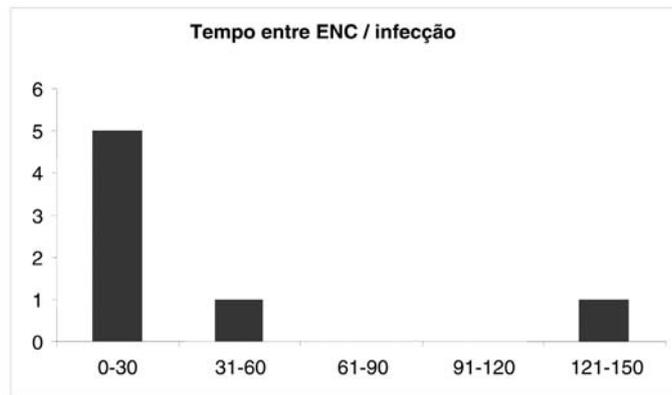


Figura 3 - Tempo de evolução (em dias) entre a colocação da endoprótese e o aparecimento da infecção de acordo com o número de casos.

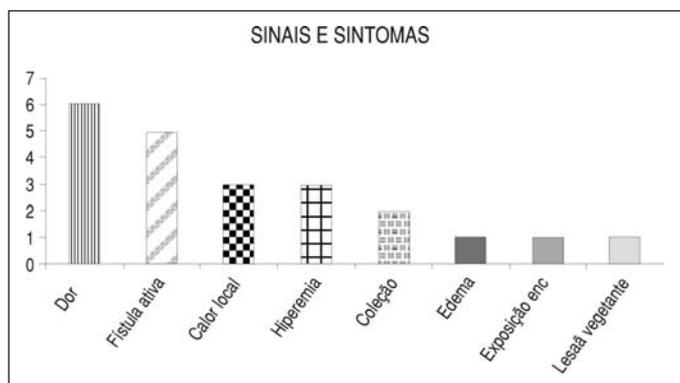


Figura 4 - Sinais e sintomas presentes nos pacientes durante o quadro infeccioso por ordem de frequência.

Todos os pacientes foram submetidos ao menos à um procedimento cirúrgico de debridamento e limpeza cirúrgica previamente à indicação da retirada da endoprótese. Um paciente (o paciente com diagnóstico de tumor de células gigantes) foi submetido a dois procedimentos de limpeza cirúrgica previamente a indicação de retirada da endoprótese.

O tempo decorrido entre o diagnóstico clínico da infecção e a retirada da endoprótese variou entre 2,3 meses e 88,8 meses (média de 35,2 meses e mediana de 12,1 meses). O tempo decorrido entre a 1ª cirurgia e a retirada da endoprótese variou entre 13,3 meses e 129,3 meses (média de 67, e mediana de 69,6 meses).

Os espaçadores de cimento acrílico com antibiótico podem ser realizados de forma a bloquear a articulação do joelho (haste única) ou com duas hastes (montados 2 espaçadores separadamente, um para o fêmur e um para a tíbia), permitindo que haja uma pseudoarticulação entre os espaçadores (haste dupla). Na casuística apresentada foram realizados 2 (dois) (28,6%) espaçadores com haste dupla e 5 (cinco) (71,4%) espaçadores com haste única. Todos os espaçadores foram montados com cimento Simplex® com Tobramicina.

Na pesquisa dos agentes etiológicos, foram colhidas culturas intra-operatórias do leito das endopróteses. Os agentes etiológicos identificados foram *staphylococcus aureus* em 4 casos (57,1%, *acinetobacter* em 1 caso (14,3%), *streptococcus sp.* em 1 caso (14,3%), e *enterobacter* 1 caso (14,3%). Todos os pacientes receberam, no pós-operatório, antibióticoterapia específica conforme a cultura e o antibiograma. Dessa forma, 4 pacientes (57,1%) foram tratados com ciprofloxacina, 2 pacientes (28,6%) foram tratados com vancomicina e 1 paciente (14,3%) foi tratado com sultamicina. O tempo do tratamento com antibióticoterapia variou entre 2 e 33 meses (média de 5,5 meses) após a retirada da endoprótese.

O sinal clínico objetivo mais prevalente é a presença da fístula ativa. Além da fístula foram avaliados os sinais inflamatórios clássicos (calor, hiperemia, aumento de volume e dor), além dos parâmetros laboratoriais. (Figura 5) Dos 7 pacientes analisados, 6 (85,7% dos casos) evoluíram com melhora clínica e laboratorial, enquanto 1 paciente não apresentou melhora e evoluiu com permanência do processo infeccioso.

Nos 6 pacientes que houve êxito com o tratamento proposto, o tempo médio de fechamento das fístulas foi 4 semanas (3 – 24 semanas). Os sinais inflamatórios também se normalizaram em 4 semanas (3-24 semanas) enquanto o tempo médio de normalização do VHS e da proteína C reativa foi de 20 semanas (12 – 100 semanas).(Figura 5)

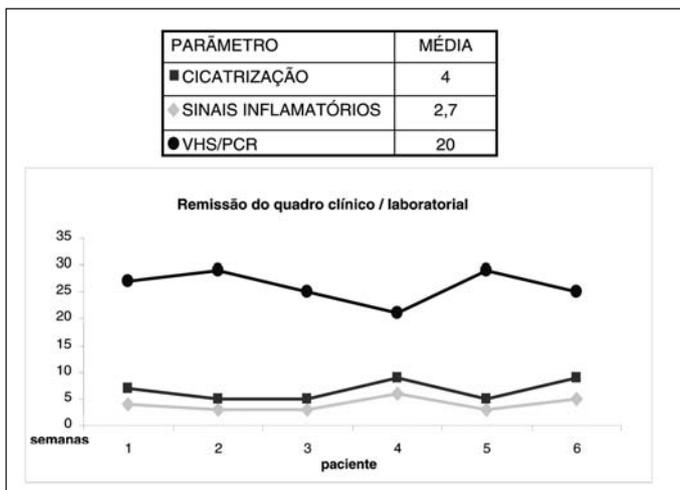


Figura 5 - Correlação entre o tempo de remissão do quadro clínico e sinais inflamatórios.

O seguimento médio dos pacientes é de 68,2 meses (13,9 a 120,9 meses). Um paciente foi submetido a retirada do espaçador e recolocação da endoprótese. Atualmente esse paciente não apresenta sinais de infecção na nova endoprótese. Dos demais 6 pacientes, um está aguardando a recolocação da endoprótese, um faleceu da doença de base e os outros 4 não aceitaram ser submetidos a um novo procedimento cirúrgico com o risco de perpetuação do processo infeccioso. Esses pacientes permaneceram com os espaçadores e até o momento não evidenciamos nenhum tipo de complicação maior.

Dos 7 (sete) pacientes submetidos a colocação do espaçador, 6 (seis) evoluíram com encurtamento do membro acometido, que variou de 1,5 a 8 cm (média de 3,2 cm).

Levando-se em consideração somente os pacientes que permanecem vivos durante o nosso seguimento temos uma taxa de cura de 83,3% com o método descrito.

Devido a pequena casuística não conseguimos desenhar uma análise multifatorial adequada para definir quais variáveis apresentam maior impacto no tratamento da infecção peri-endoprótese.

DISCUSSÃO

A infecção é uma das mais temidas complicações que ocorrem na cirurgia ortopédica. A cirurgia de ressecção tumoral e reconstrução com ENC apresenta riscos de infecção de 5% a 35%. Essa alta incidência ocorre principalmente pelas características dos pacientes oncológicos, que muitas vezes apresentam patologias que levam a imunossupressão. Além disso o tratamento quimioterápico e radioterápico tem um papel imunossupressor (local e sistêmico), aumentando o risco de infecção.

Por outro lado, as cirurgias de ressecção tumoral que necessitam de reconstrução com ENC são cirurgias de grande porte, apresentando um tempo cirúrgico prolongado e levando a um risco maior de infecções.

Desde a década de 1970 muitos autores tentam definir qual seria o melhor método para o tratamento das infecções periprótese. O primeiro método de tratamento descrito para tratamento de infecção em artroplastias totais de joelho foi a limpeza cirúrgica simples, preconizada para qualquer infecção ao redor de materiais de implantes.¹¹ Brodersen et al.¹² Foram os primeiros a descrever, na década de 70 a artrodese do joelho como um método para o tratamento da falha na artroplastia. Na sua série de 45 pacientes, 40 apresentaram infecção como a causa primária da falha do implante e foram submetidos a artrodese do joelho.

Phillips et al.¹³ também propuseram a artrodese do joelho após a retirada da implante utilizando, porém, o fixador externo de Hoffman. Com essa técnica eles conseguiam uma consolidação mais rápida e um encurtamento menor do que com as técnicas internas.

Insall¹⁴ foi o primeiro autor a escrever um artigo de revisão sobre o tema de infecções peri-prótese. O autor considerava imperativo a limpeza cirúrgica, a retirada do implante e a antibiótico terapia endovenosa. Insall também foi o pioneiro na proposta de que a revisão fosse realizada em dois estágios. Após a cirurgia o paciente passariam por seis semanas de antibiótico endovenoso e somente então seria indicada uma nova prótese.

Poss et al.¹⁵, na década de 80, avaliaram 4240 pacientes para tentar definir quais seriam os seus grupos de risco mais importantes para a infecção ao redor do joelho. No seu texto os autores discutem que as patologias que levam a imunossupressão são o principal fator de risco para a infecção ao redor de artroplastia total de joelho, seguido dos pacientes com cirurgias de revisão prévia. Já Bliss e McBride¹⁶ ressaltaram, na mesma época, a importância da total cobertura da prótese com retalhos mio-cutâneos.

Na década de 1980 Borden e Gearen¹⁷ propuseram um protocolo para o tratamento da infecção periprótese total de joelho. Os métodos descritos pelos autores consistiam na revisão primária da prótese, na limpeza cirúrgica agressiva e isolada e na revisão em dois estágios.

Wilde e Ruth¹⁸ foram pioneiros na descrição do método de revisão em dois estágios com o uso do espaçador de cimento acrílico com antibiótico. Nesse trabalho inicial os autores realizavam a retirada da prótese e mantinham o paciente sob antibióticoterapia endovenosa por 4,2 semanas, sendo realizada a retirada do espaçador e recolocação da artroplastia. Morrey et al.¹⁹, em 1989, preconizaram que nas infecções agudas o desbridamento e a limpeza cirúrgica agressivos podem curar a infecção em até 80% dos casos.

Wirganowicz et al.³ Avaliaram as causas de falha das endopróteses não convencionais. Os autores avaliaram 278 próteses, encontrando uma taxa de infecção de 13%. Mais recentemente, Gosheger et al.²⁰ avaliaram o efeito da cobertura de prata na endoprótese como um meio de diminuir o risco de infecções. Em um estudo experimental os autores concluíram que a prata pode diminuir o risco de infecção peri-prótetica de 47% (grupo controle) para 7%.

Uma vez que não há na literatura qual seria o melhor método de

tratamento para infecções profundas ao redor de endopróteses não convencionais de joelho, buscamos amparo nas técnicas de tratamento de infecções ao redor de artroplastia total de joelho. A nossa preocupação inicial foi a manutenção da cirurgia conservadora do membro. A indicação da limpeza cirúrgica previamente a retirada da endoprótese é descrita e pode levar a resolubilidade do processo infeccioso sem a necessidade de um procedimento mais agressivo.

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos não conseguimos definir quais os principais fatores preditivos positivos para uma melhor evolução nos casos de infecção peri-endoprótese não convencional. No entanto concluímos que o método utilizado apresenta bons resultados com grande chance de curar o processo infeccioso.

Observamos ainda que o método traz como principal complicação a dismetria do membro acometido pela infecção.

REFERÊNCIAS

1. Marcove RC, Khafagy MM. Total femur and knee replacement using a metallic prosthesis. *Clin Bull.* 1974;4:69-71.
2. Harrington KD, Johnston JO, Kaufer HN, Luck JV Jr, Moore TM. Limb salvage and prosthetic joint reconstruction for low-grade and selected high-grade sarcomas of bone after wide resection and replacement by autoclaved [corrected] autogeneic grafts. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(211):180-214. Erratum in: *Clin Orthop Relat Res.* 1987;(216):312.
3. Wirganowicz PZ, Eckardt JJ, Dorey FJ, Eilber FR, Kabo JM. Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(358):64-74.
4. Fabroni RH, Castagno A, Aguilera AL, Steverlynck AM, Zeballos J. Long-term results of limb salvage with the Fabroni custom made endoprosthesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;(358):41-52.
5. Kawai A, Muschler GP, Lane JM, Otis JC, Healey JH. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur: Medium to long-term results. *J Bone Joint Surg Am.* 1998;80: 636-47.
6. Rech L, Schittic H, Plotz W, Trager J, Gradinger R, Burgkart R, Reeg S. Custom made total knee replacement in patients with primary or secondary bone tumor. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 1964 ;61:92-6.
7. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopedic oncological condition . *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:842-9.
8. vonStein T, Gollwitzer H, Krus C, Bühren V. Arthrodesis after total knee replacement considering septic loosening as example. *Orthopade.* 2006;35:946, 948-52, 954-5.
9. Flin MN, Griffin Am, Bell RS, Ferguson PL. Two stage revision of infected uncemented lower extremity tumor endoprostheses *J Arthroplasty.* 2007;22:859-65.
10. Lombardi AV Jr, Berend KR, Adams JB, Kames JM. Articulating antibiotic spacers :the standard of care for an infected total knee arthroplasty. *Orthopedics.* 2007;30:782, 786-7.
11. Petty W, Bryan RS, Coventry MB, Peterson LF. Infection after total knee arthroplasty. *Orthop Clin North Am.* 1975;6:1005-14.
12. Brodersen MP, Fitzgerald RH Jr, Peterson LF, Coventry MB, Bryan RS. Arthrodesis of the knee following failed total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:181-5.
13. Phillips HT, Mears DC. Knee fusion with external skeletal fixation after an infected hinge prosthesis: a case report. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;(151):147-52.
14. Insall JN, Thompson FM, Brause BD. Two-stage reimplantation for the salvage of infected total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65:1087-98.
15. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, Thomas WH, Batte NJ, Sledge CB. Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;(182):117-26.
16. Bliss DG, McBride GG. Infected total knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;(199):207-14.
17. Borden LS, Gearen PF. Infected total knee arthroplasty. A protocol for management. *J Arthroplasty.* 1987;2:27-36.
18. Wilde AH, Ruth JT. Two-stage reimplantation in infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(236):23-35.
19. Morrey BF, Westholm F, Schoifet S, Rand JA, Bryan RS. Long-term results of various treatment options for infected total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1989;(248):120-8.
20. Gosheger G, Harges J, Ahrens H, Streitburger A, Buerger H, Erren M, Günsel A, Kemper FH, Winkelmann W, Von Eiff C. Silver-coated megaendoprostheses in a rabbit model--an analysis of the infection rate and toxicological side effects. *Biomaterials.* 2004;25:5547-56.